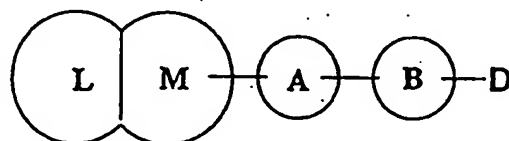




<p>(51) 国際特許分類 A61K 45/00, 31/44, 31/505, 31/495, 31/53, 31/535, 31/47, 31/41, 31/475, 31/55, 31/40, 31/34, 31/38, 31/35, 31/395, 31/19, 31/195</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/20309</p> <p>(43) 国際公開日 1999年4月29日(29.04.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04266</p> <p>(22) 国際出願日 1998年9月22日(22.09.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/290073 1997年10月22日(22.10.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)(JP/JP) 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 山内敏彦(YAMAUCHI, Toshihiko)(JP/JP) 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-6-9 Ibaraki, (JP) 石橋 晃(ISHIBASHI, Akira)(JP/JP) 〒305-0005 茨城県つくば市天久保4-8-7-1-204 Ibaraki, (JP) 徳原直紀(TOKUHARA, Naoki)(JP/JP) 〒305-0005 茨城県つくば市天久保2-23-5-304 Ibaraki, (JP) 永井光雄(NAGAI, Mitsuo)(JP/JP) 〒305-0035 茨城県つくば市松代5-2-35 Ibaraki, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: RETINOIC ACID AGONISTS AS PREVENTIVE AND THERAPEUTIC AGENTS FOR NEPHRITIS</p> <p>(54)発明の名称 腎炎の予防および治療剤としてのレチノイン酸アゴニスト</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Therapeutic or preventive agents for systemic lupus erythematosus, glomerulonephritis, lupus nephritis, idiopathic thrombocytopenic purpura or autoimmune anemia, which can be substituted for conventional steroid preparations or immunosuppressive agents. The active ingredients of the therapeutic or preventive agents are agonists for retinoic acid receptors, particularly retinoic acid receptor, subtype <math>\alpha</math> (i.e., RAR <math>\alpha</math>), and examples of the agonists include (1) carboxylic acid derivatives bearing fused rings as represented by general formula (I) wherein rings L and M are fused with each other, and are each independently an optionally substituted aromatic hydrocarbon ring or an optionally substituted heterocycle; rings A and B are each independently an optionally substituted aromatic hydrocarbon ring or a heterocycle; and D is optionally protected carboxyl, and (2) 4-[[[(3,5-bis(trimethylsilyl)phenyl)carbonyl]amino]benzoic acid and 4-{2-[5-(3-methoxymethyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8-tetramethylnaphthalen-2-yl)-pyrrolyl]}benzoic acid.</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>		

本発明は、従来のステロイド剤や免疫抑制剤に替わる全身性エリテマトーデス、糸球体腎炎、ループス腎炎、突発性血小板減少性紫斑病または自己免疫性貧血の治療剤または予防剤を提供する。その成分は、レチノイン酸レセプターアゴニスト、特にレチノイン酸レセプター・サブタイプ $\alpha$  (RAR $\alpha$ ) アゴニストで、例えば、

(1) 以下の一般式



(式中、L環およびM環は縮合しており、互いに同一または相異なって、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素または置換基を有していてもよいヘテロ環を意味する。A環およびB環は互いに独立して置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環またはヘテロ環を意味する。Dは保護基を有していてもよいカルボキシ基を意味する。) で示される縮合環含有カルボン酸誘導体または

(2) 4 - { [ (3, 5 - ビストリメチルシリルフェニル) カルボニル] アミノ } 安息香酸、4 - { 2 - [ 5 - (3 - メトキシメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフタレン - 2 - イル) ピロリル ] } 安息香酸等が挙げられる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR キリシャ		TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェッコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

## 明細書

## 腎炎の予防および治療剤としてのレチノイン酸アゴニスト

## 発明の詳細な説明

## 発明の属する技術分野

本発明はレチノイン酸レセプター (Retinoic acid receptor; RAR) アゴニストを有効成分とする糸球体腎炎、ループス腎炎、突発性血小板減少性紫斑病または自己免疫性貧血の治療または予防剤である。さらに詳しくはレチノイン酸レセプター・サブタイプ $\alpha$  (RAR $\alpha$ ) アゴニストを有効成分とする全身性エリテマトーデス、糸球体腎炎、ループス腎炎、突発性血小板減少性紫斑病または自己免疫性貧血の治療剤または予防剤に関する。

## 従来技術

## 1) 糸球体腎炎

糸球体腎炎は一般的に腎炎と呼ばれており、臨床的には尿蛋白、血尿が持続的に見られ、ときに腎機能障害やナトリウム貯留による浮腫、高血圧、心不全等の合併症を生じる病態である。

また、病理学的には腎糸球体のメサンギウム細胞および/または基質の増加を示す糸球体疾患と定義できる。

糸球体腎炎の発症機序としては、糸球体を場として生じた免疫反応生成物が糸球体を障害するという考え方が最も一般的である。これは動物実験で異種抗体、宿主抗体によって障害が惹起されることから明らかである。馬杉は家兎の腎組織に対するアヒルの、また、ラットの腎組織に対する家兎の抗腎血清を、それぞれ正常家兎あるいはラットに静脈内投与することにより糸球体腎炎を実験的に作出し、糸球体腎炎が免疫学的機序によって発生することを示した (Masugi, M., Beitr. Pathol. Anat., 91, 82-112, 1933, Masugi, M., Beitr. Pathol. Anat.,

92, 429-466, 1934)。また、ヒトでも1960年代に入り、腎生検材料に対して蛍光抗体法が導入されたのに伴って、糸球体腎炎に免疫学的機序が関与していることを示唆するデータが数多く報告されている。これら免疫反応による腎炎においては、特に抗原・抗体より成る免疫複合体 (Immune complex, IC) の糸球体への沈着が重要である。

現在までに動物実験モデルの研究結果から、循環血液中ICの沈着による腎炎、およびin situのIC形成による腎炎が考えられている。前者は糸球体組織とはもともと関係ない蛋白抗原と、それに対する抗体が血流中で結合してICが形成され、それが腎の糸球体係蹄壁やメサンギウムに沈着して生じる腎炎である。また、後者には腎組織抗原 (糸球体基底膜、糸球体細胞固有成分) に対する抗体が直接糸球体局所で結合しICを形成するものと、外来抗原が電荷的あるいはその他の親和性によって糸球体にまず沈着し、後から対応する抗体が結合して糸球体局所でin situにICを形成する2つのタイプがある。ICが沈着する部位としては、ヒト膜性腎症などで見られる上皮細胞下の他に、内皮細胞下やIgA腎症などで見られるメサンギウムがある。沈着部位を決定する因子としては、免疫複合体のサイズ、抗原、抗体、免疫複合体の電荷、抗原と抗体の結合力および抗体のタイプ、サブクラス等が挙げられる。これらの因子が関与して血液中免疫複合体が沈着、またはin situで免疫複合体が形成され、それに引き続き補体の活性化が生じ、炎症反応が開始される。

現在、糸球体腎炎に対して用いられている主な治療薬としては、抗血小板薬、抗凝固薬、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤等がある。中でも、上記のように腎炎の発症には免疫学的機序が大きく関与しているため、免疫応答を抑制する副腎皮質ステロイドが従来より腎炎治療の軸となっている。

ネフローゼ症候群は副腎皮質ステロイドの最も良い適応疾患である。しかし、ネフローゼ症候群の原因疾患である糸球体腎炎にも、原発性から続発性と多彩であるため、腎炎の種類によりステロイド薬の反応性も異なってくることが明らか



になっている。例えば、微小変化型ネフローゼ症候群では、80～95%の症例がステロイド薬で完全寛解に至る。しかし、IgA腎症では中等度の蛋白尿を示すが腎機能が保持されている症例のみステロイド療法が行なわれ、それ以外ではステロイド療法の効果は期待しにくい。巣状系球体硬化症は急性発症型の約2/3の症例がステロイドに反応するが、残りの1/3の患者はステロイド抵抗性で末期腎不全に進行し、また、慢性発症型の場合もステロイドには反応しにくい。膜性腎症(膜性系球体腎炎)ではステロイドの長期使用で蛋白尿の減少はみられるものの、未だこの療法に対する厳密な評価は定まっていない。また、続発性であるループス腎炎は腎生検によりI～IV型に分類され、ステロイド薬の臨床効果も様々であるが、IV型(びまん性増殖型)では大量投与しても効果は期待できず、むしろ悪化させる危険性もある。

ステロイド抵抗性・頻回再発性ネフローゼ症候群、急速進行性系球体腎炎やループス腎炎などで、副腎皮質ステロイドのみでは治療が不十分な場合、あるいは副腎皮質ステロイドの減量を目的とする場合には免疫抑制薬が併用される。一般的に良く用いられるものに、シクロフォスファミド、シクロスポリンA、ミゾリビンなどがある。シクロフォスファミドは頻繁に使用されるが、用量依存的にさまざまな副作用が出現する。主なものに、骨髄抑制、肝障害、脱毛症、肺線維症、出血性膀胱炎、性腺機能障害などがある。シクロスポリンAはT細胞に対して免疫抑制作用を示すが、重篤な副作用として腎障害、肝障害、中枢神経障害、感染症、急性膵炎があり、特に腎障害は薬物血中濃度に依存的に出現するため、血中濃度のモニターが必要になる。また、ミゾリビンは他の免疫抑制薬に比べ副作用は少ないが、疾患に対する効果も弱い。

以上述べたように、従来第一選択として使用されている副腎皮質ステロイドでは効果が十分でない症例も数多く、一方、それを補充する目的で使用される免疫抑制剤はその副作用が問題となっている。

## 2) 自己抗体が関与する自己免疫疾患

自己免疫疾患でみられる自己抗体は、対応抗原の体内分布の特徴から2群に大別される。第1の群は臓器特異的自己免疫疾患で認められる臓器特異的自己抗体である。バセドウ病 (Basedow's disease) 患者から検出される抗甲状腺刺激ホルモン受容体抗体や、重症筋無力症で検出される抗アセチルコリン受容体抗体などがこれにあたる。第2の群は全身のほぼ全ての臓器や血清中に存在する抗原と反応するもので、非臓器特異的自己抗体と呼ばれる。膠原病など全身性自己免疫疾患に特徴的な自己抗体はこの群に含まれる。これらの自己抗体が直接臓器を障害したり、免疫複合体を形成することにより、自己免疫疾患の病態が形成される。また、自己抗体の存在がどのように病態と結びついているのか不明である自己免疫疾患においても、自己抗体の検出が診断、疾患活動性、治療効果判定の指標になるなど臨床的意義が明確にされている。以下に、いくつか代表的な自己抗体関与の自己免疫疾患について記す。

全身性エリテマトーデス (Systemic lupus erythematoses, SLE) は症状が多彩であり、分類基準として採用されている症状および検査所見は、1) 頬部紅斑、2) 円板状紅斑、3) 光線過敏症、4) 口腔潰瘍、5) 関節炎、6) 漿膜炎、7) 腎障害、8) 神経障害、9) 血液異常、10) 免疫異常、11) 抗核抗体の11項目である。これらの症状と検査の異常は自己抗体によるものと考えられている。代表的な自己抗体である抗核抗体は、免疫複合体を形成しIII型アレルギー機序によりループス腎炎などの障害を起こすと考えられている。ループス腎炎は全身性エリテマトーデス患者の60%に見られ、その治療には副腎皮質ステロイド剤が用いられるが、ステロイド抵抗性の場合やステロイド剤に対する重篤な副作用が出現する場合には、免疫抑制剤の投与が考慮される。よく用いられる免疫抑制剤はアザチオプリンあるいはシクロホスファミドである。

特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) は血小板に対する自己抗体が産生され、血小板が破壊される疾患である。臨床症状としては血小板減少による出血傾向が認められ、皮下と粘膜の出血が多く、紫斑や

点状出血、出血斑などを呈する。血小板減少の程度が強くなると口腔内出血、鼻出血、性器出血、下血、眼底出血等を合併し、最も重篤な場合には頭蓋内出血を合併する。ITPの治療には副腎皮質ステロイド剤を第一選択として使用し、その後、脾摘を行なうのが一般的である。しかし、これら標準治療に抵抗性を示す例も少なくなく、それらに対しては免疫抑制剤やダナゾールなどの投与が試みられているが、有効性はそれほど高くない。

自己免疫性溶血性貧血は、自己の赤血球に対する抗体が産生され溶血が起きるもので、臨床所見としては貧血と黄疸が認められる。治療はステロイド剤の投与が中心であり、反応の悪い症例に対して、あるいはステロイドの維持量を軽減するために免疫抑制剤も用いられる。しかし、維持療法中に約1/4の症例で悪化が認められる。

バセドウ病は甲状腺刺激ホルモン受容体に対する自己抗体が甲状腺を刺激して、甲状腺機能亢進症になると考えられている。臨床症状としてはびまん性甲状腺腫、頻脈、手指の振戦などが認められる。治療としてはチアマゾールやプロピルチオウラシル等の抗甲状腺薬投与によるホルモン生成の抑制、放射性ヨードによる甲状腺の破壊、手術による甲状腺の亜全摘などが行なわれているが、病因に対する治療法は確立されていない。

従来のステロイド剤や免疫抑制剤に替わる全身性エリテマトーデス、糸球体腎炎、ループス腎炎、突発性血小板減少性紫斑病または自己免疫性貧血の治療剤または予防剤を提供する事を課題とする。

レチノイン酸は細胞の分化や増殖に対する特異的調節、脊椎動物の形態形成における関与など、動物の成長・機能維持に重要な役割を担っている。またこれらの生理作用と関連して、制癌剤もしくは増殖皮膚疾患(乾癬や角化症)に対する特効薬として注目され、多くのレチノイン酸アナログが合成されてきた。そして近年、レチノイン酸レセプターには $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ のサブタイプが存在することが示された(The Retinoids, 2nd ed. Raven Press, Ltd., New York, 1994., Sporn, M.

B., Roberts, A. B., Goodman, D. S.)。しかし、そのそれぞれのレセプターの生理的意義は未だ明らかにされていない。

一方、ビタミンAと免疫系が密接に関与していることは古くから知られている。ビタミンAの代謝産物であるレチノイン酸は、免疫系に対して抑制的に働くとする報告も多い。例えばBrinckerhoffらは、13-シス-レチノイン酸の投与によって、ヒトリウマチ関節炎のモデルであるラットアジュバント関節炎の二次炎症を有意に抑制することを報告している (Brinckerhoff, C.E., et al., Science 221, 756, 1983)。また、Rackeらはヒト多発性硬化症のモデルであるマウスアレルギー性脳脊髄膜炎の神経症状が13-シス-レチノイン酸や4-ヒドロキシレチナミド等のレチノイド投与によって改善されたことを報告している (Racke, M.K., et al., J. Immunol., 154, 450-458, 1995)。これらのモデルにおいてレチノイドはTリンパ球の活性化を抑制することにより病態を改善することが示唆されている。

これに加えて、レチノイドがBリンパ球の活性化を抑制することも報告されている。即ち、オールトランスレチノイン酸はマウスBリンパ球あるいはヒトBリンパ球のポリクローナルな分裂を抑制することが報告されている (Apfel, C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 7129-7133, 1992, Blomhoff, H.K., et al., J. Biol. Chem., 25, 23988-23992, 1992およびFahlman, C., et al., J. Immunol., 155, 58-65, 1995)。また、レチノイン酸レセプター・サブタイプ $\alpha$  (RAR $\alpha$ )アゴニストであるAm80がラットコラーゲン関節炎モデルにおいて血中抗コラーゲン抗体価の産生を強力に抑制したことが報告されている (Kuwabara, K., et al., FEBS Letters, 378, 153-156, 1996)。

レチノイドのBリンパ球に対する作用はレチノイン酸レセプター (RAR) を介することが示されている (Blomhoff, H.K., et al., J. Cell. Physiol., 175, 68-77, 1998)。さらに、以下の知見から上記作用の発現にはRAR $\alpha$ が重要な働きをしていることが示唆されている。①ヒトBリンパ球ではRARサブタイプの内、RAR $\alpha$ およびRAR $\gamma$ の発現が見られ、特にRAR $\alpha$ を強く発現している。一方、

RAR $\beta$ の発現は見られない(前出Blomhoff, H.K., et al., 1998およびBuck, J. L., et al., J. Cell. Biol., 115, 851-859, 1991)。②レチノイン酸によるマウスのBリンパ球分裂抑制作用はRAR $\alpha$ アンタゴニスト(Ro 41-5253)添加によりほぼ完璧に回復した(前出Apfel, C., 1992)。

以上の様に、レチノイドはTリンパ球に加え、Bリンパ球の活性化も抑制するが、この作用はRARサブタイプのうち特にRAR $\alpha$ を介する可能性が示唆されている。しかしながら、上記の報告中にもRARあるいはRAR $\alpha$ とBリンパ球による抗体の産生との関連を明確に示した記載は無い。

これまでに、白血病、乳癌、前立腺癌、肺癌、食道および気道の癌、皮膚癌、膀胱癌をはじめとする癌；乾癬、角化症、湿疹、アトピー性皮膚炎、アクネ(Acne)、ダリエー病(Darier's disease)などの皮膚疾患；慢性関節リウマチ、エリテマトーデスなどの自己免疫疾患；慢性の多発性関節炎、脊椎関節炎、変形性関節炎など多岐に渡る炎症性、アレルギー性、リウマチ性の免疫学的疾患の治療のためにレチノイド様活性化化合物を使用することはW094/17796、US-4703110、特開平2-76862、特開昭63-255277、特表平8-505359、W097/24116等に関示されている。しかしこれらには、RARアゴニストをその抗体産生抑制作用に基づいて自己抗体関与の自己免疫疾患を治療するというような具体的病因に対する治療法についての示唆はなく、糸球体腎炎、ループス腎炎、突発性血小板減少性紫斑病および自己免疫性貧血の記載は一切無い。ただW097/34869に、糸球体腎炎の記載が見られるが、効果を示唆あるいは明確に示す具体的データの開示はなく、ループス腎炎、突発性血小板減少性紫斑病および自己免疫性貧血の記載はない。更に、全身性エリテマトーデスおよび糸球体腎炎の予防・治療に、RARアゴニストの中でもサブタイプ $\alpha$ アゴニストが特に寄与するとの記載はない。

#### 発明の開示

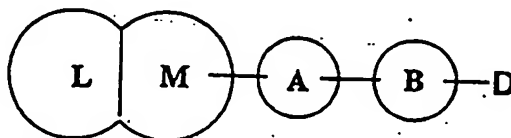
本発明者らはレチノイド誘導体について鋭意研究を続け、RARアゴニストが

強い抗体産生抑制作用を有する知見を得た。この知見に基づき更に研究を続け、複数あるサブタイプレセプターの中でも特に $\alpha$ レセプターに選択的に作用するRAR $\alpha$ アゴニストがその作用の本体である事を突き止め、本発明を完成した。

本発明は、レチノイン酸レセプター（RAR）アゴニストまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするその抗体産生抑制作用が有効である疾患の治療剤または予防剤である。また、本発明は、レチノイン酸レセプター（RAR）アゴニストまたはその薬理学的に許容される塩をその抗体産生抑制作用が有効である疾患の治療剤または予防剤の製造のための使用である。

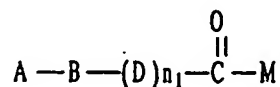
すなわち本発明は、以下の(1)～(12)に示した化合物等からなるレチノイン酸レセプター（RAR）アゴニスト、特にRAR $\alpha$ アゴニストまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする全身性エリテマトーデス、糸球体腎炎、ループス腎炎、突発性血小板減少性紫斑病または自己免疫性貧血の治療剤または予防剤である。

(1)一般式(I)

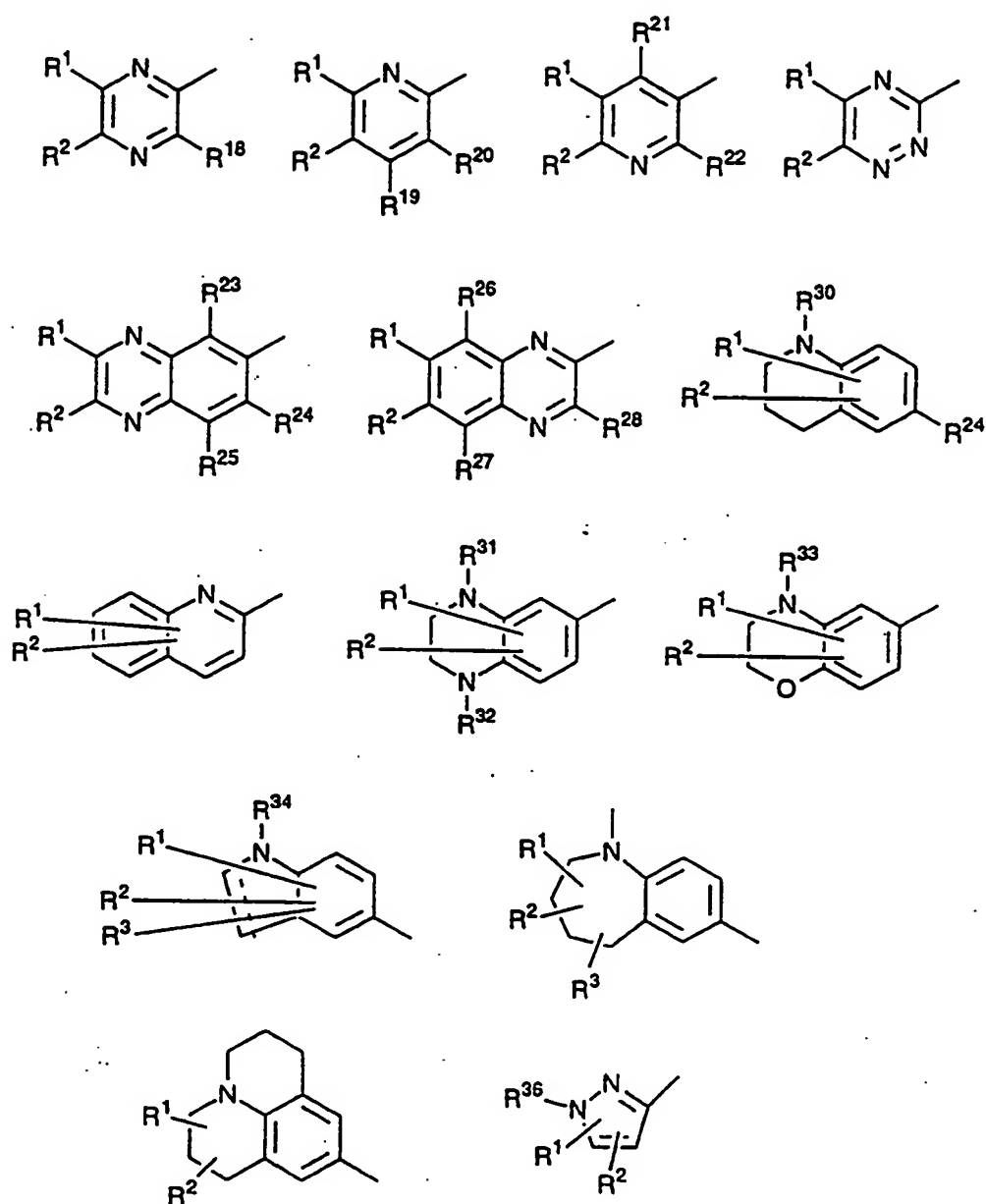


(式中、L環およびM環は縮合しており、互いに同一または相異なって、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素または置換基を有していてもよいヘテロ環を意味する。A環およびB環は互いに独立して置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環またはヘテロ環を意味する。Dは保護基を有していてもよいカルボキシ基を意味する。)で示される縮合環含有カルボン酸誘導体。

(2)特開平9-71566に開示されている一般式(II)



[式中、Aは



(式中、R<sup>1</sup>~R<sup>3</sup>、R<sup>18</sup>~R<sup>28</sup>およびR<sup>30</sup>~R<sup>36</sup>は同一または相異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換基を有してもよいフェニル基を意味する。式

-----

は単結合または二重結合を意味する。)で表される基を示す。

Bは置換基を有していてもよいヘテロアリーレン基、置換基を有していてもよいアリーレン基、式 $-CONH-$ で表される基、または式 $-CR^6=CR^7-$ （式中、 $R^6$ および $R^7$ は同一または相異なって、水素原子、低級アルキル基またはハロゲン原子を意味する。）で表される基を示す。

Dは置換基を有していてもよいアリーレン基、置換基を有していてもよいヘテロアリーレン基、または式 $-CR^6=CR^7$ （式中、 $R^6$ および $R^7$ は前記の意味を有する。）で表される基を示す。 $n_1$ は0または1を示す。

Mは水酸基、低級アルコキシ基または式 $-NR^{16}R^{17}$ （式中、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は同一または相異なって、水素原子、水酸基、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、または $R^{16}$ および $R^{17}$ が結合している窒素原子と一緒に形成する酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい環を示す。）で表される基を示す。]で表されるヘテロ環含有カルボン酸誘導体。

3) 特開平2-240058に開示されている4-{2-[5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)ピロリル]}安息香酸、4-{2-[5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)フラニル]}安息香酸、4-{2-[5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)チオフェニル]}安息香酸または4-{2-[5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)ピラゾリル]}安息香酸。

4) 特開平2-76862に開示されている4-[2-(3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-6または7-イル)プロベニル]安息香酸誘導体、4-[2-(3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラン-6または7-イル)プロベニル]安息香酸誘導体、4-[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6または7-イル)プロベニル]安息香酸誘導体、4-{[(3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-6または7-イル)カルボニル]アミノ}安



息香酸誘導体、4- { [ (3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラン-6 または7-イル) カルボニル] アミノ } 安息香酸誘導体または4- { [ (1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6 または7-イル) カルボニル] アミノ } 安息香酸誘導体。

5) 特開平1-249783に開示されている4-(トリメチルシリル置換フェニル) 安息香酸誘導体。

6) 特開昭63-255277に開示されている [ (3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-6-イル) エチニル] ヘテロアリールカルボン酸誘導体、 [ (3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラン-6-イル) エチニル] ヘテロアリールカルボン酸誘導体または [ (1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル) エチニル] ヘテロアリールカルボン酸誘導体。

7) 特開昭62-267245に開示されている (E)- [2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチル) プロベニル] フェノール誘導体。

8) 特開昭61-22047に開示されている4- { [ (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチル) カルボニル] アミノ } 安息香酸誘導体。

9) 特開昭49-126637に開示されている9-(置換フェニル)-3, 7-ジメチル-ノナ-2, 4, 6, 8-テトラエン-1-オン酸誘導体。

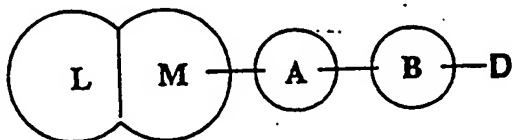
10) オールトランスレチノイン酸、

11) 4- { 2- [5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチルナフタレン-2-イル) ピロリル] } 安息香酸または4- { 2- [5-(3-メトキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル) ピロリル] } 安息香酸。あるいは、

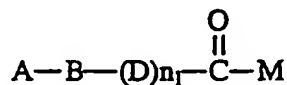
12) 国際特許出願第WO97/24116に開示されている4- { [ (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)

カルボニル] アミノ} 安息香酸誘導体、4- { [(2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-2-イル) カルボニル] アミノ} 安息香酸誘導体または4- { [(2, 6-ジ-*t*-ブチルピリド-4-イル) カルボニル] アミノ} 安息香酸誘導体。

本発明において好ましい化合物はオールトランスレチノイン酸、特開平1-249783に開示されている4- { [(3, 5-ビストリメチルシリルフェニル) カルボニル] アミノ} 安息香酸誘導体、特開昭61-22047に開示されている4- { [(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチル) カルボニル] アミノ} 安息香酸または4- { [(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチル) アミノ] カルボニル} 安息香酸、および下記的一般式で示される化合物群である。



(式中、L、M、A、BおよびDは前記の意味を有する。)



(式中、A、B、D、Mおよび $n_1$ は前記の意味を有する。)

さらに好ましい化合物は、以下の(1)~(20)に示した化合物群である。

- (1) 4- { 2- [ 5- (5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル) ピロリル] } 安息香酸、(2) 4- { 2- [ 5- (8-メチルナフタレン-2-イル) ピロリル] } 安息香酸、(3) 4- { 2- [ 5- (8-エチルナフタレン-2-イル) ピロリル] } 安息香酸、(4) 4- { 2- [ 5- (8-イソプロピルナフタレン-2-イル) ピロリル] } 安息香酸、(5) 4- { 2- [ 5- (8-イソプロベニルナフタレン-2-イル) ピロリル] } 安息香酸、(6) 4- { 2- [ 5- (8-フェニルナフタレン-2-イル) ピロリル] } 安息香酸、(7) 4- { 2- [ 5- (4, 7-ジメ

チルベンゾフラン-2-イル)ピロリル] } 安息香酸、(8) 4- { 2- [ 5- ( 4, 7-ジクロロベンゾフラン-2-イル)ピロリル] } 安息香酸、(9) 4- { 2- [ 5- ( 5-クロロ-7-エチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル] } 安息香酸、(10) 4- { 2- [ 5- ( 4, 7-ジメチルベンゾチオフェン-2-イル)ピロリル] } 安息香酸、(11) 4- { 2- [ 5- ( 3-フルオロ-4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル] } 安息香酸、(12) 4- { 2- [ 5- ( 7-エチル-4-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル] } 安息香酸、(13) 4- { 2- [ 5- ( 7-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル] } 安息香酸、(14) 4- { 2- { 5- [ 3- ( 1-エチル-5-イソプロピルピラゾリル) ] ピロリル } } 安息香酸、(15) 4- { 2- { 5- [ 7- ( 1, 5-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピニル)ピロリル] } 安息香酸、(16) 4- { 4- { 2- [ 2- ( 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリニル) ] フリル } } 安息香酸、(17) 4- { 2- { 5- [ 2- ( 8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリニル) ] ピロリル } } 安息香酸、(18) 4- { [ ( 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル) アミノ ] カルボニル } 安息香酸、(19) 4- { [ ( 3, 5-ビストリメチルシリルフェニル) カルボニル ] アミノ } 安息香酸、(20) 4- { 2- [ 5- ( 3-メトキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)ピロリル] } 安息香酸。

本発明において「置換基を有していてもよい」とは例えば、水酸基；チオール基；ニトロ基；シアノ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルなどの低級アルキル基；メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基などの低級アルコキシ基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基などのハロゲン化アルキル基；メチ

ルチオ基、エチルチオ基、イソプロピルチオ基などのアルキルチオ基；アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基などのアシル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシアルキル基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのモノアルキルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基などのジアルキルアミノ基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；カルバモイル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などのアルキルカルバモイル基；アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基などのアシルアミノ基；スルファモイル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基などのアルキルスルホニル基；ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基などの無置換または置換アリールスルホニル基；フェニル基、トリル基、アニソリル基などの無置換または置換アリール基；ピロール基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ビリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基などの無置換または置換ヘテロアリール基；カルボキシアルキル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基などのアルキルオキシカルボニルアルキル基；カルボキシメトキシ基などのカルボキシアルコキシ基；ベンジル基、4-クロロベンジル基などのアリールアルキル基；ビリジルメチル基、ビリジルエチル基などのヘテロアリールアルキル基；メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基などのアルキレンジオキシ基等の中から選ばれる基で置換されていてもよいことを意味する。

芳香族炭化水素とはベンゼン、ナフタレン、アントラセンなどを意味する。

ヘテロ環とは硫黄原子、酸素原子または窒素原子からなる群から選ばれた少なくとも1種が1～3個含まれている単環から誘導される基を意味する。例えば、ピロール環、チオフェン環、フラン環、チアゾール環、オキサゾール環、イソチアゾール環、イソキサゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアジアゾール環

ル環、オキサジアゾール環、トリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環などを意味する。

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

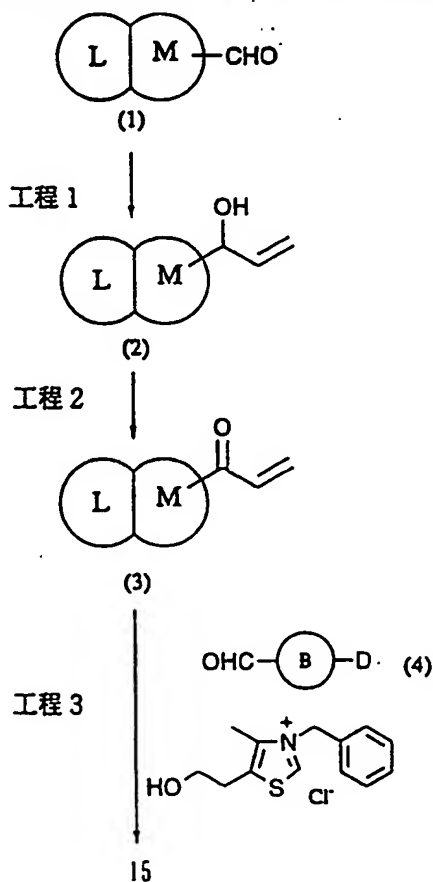
低級アルキル基とは炭素数 1 ～ 6 のメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、イソプロピル基、イソブチル基、*n*-ヘキシル基などの直鎖または分枝アルキル基を意味する。

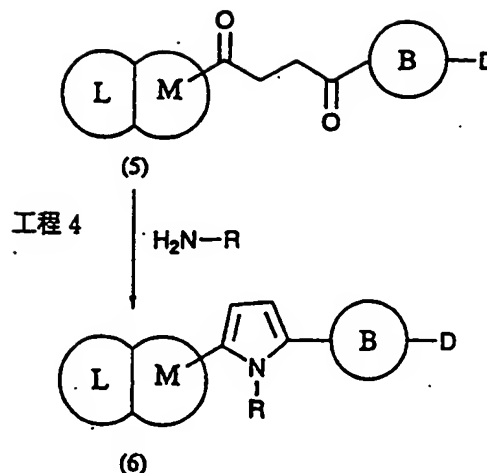
アリーレン基とは、上記芳香族炭化水素から結合手が 2 本出ている基を意味する。

ヘテロアリーレン基とは、上記ヘテロ環から結合手が 2 本出ている基を意味する。

一般式 (I) で示される化合物は、通常用いられる方法または通常用いられる方法を組み合わせることによって、容易に得ることができる。以下にその一例を示す。

環 A がピロール環である場合は以下の方法で得ることができる。





## (工程 1)

アルデヒド体(1)を通常の方法で有機金属試薬と反応させてアリルアルコール体(2)を得る反応である。

有機金属試薬として例を挙げれば、グリニャール試薬、有機リチウム試薬、有機亜鉛試薬、有機銅錯体などを挙げるができる。さらに触媒量のヨウ化銅を存在させると高収率で目的物が得られる。反応溶媒としては反応に関与しないあらゆるものが用いられるが、エーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒などを例として挙げるができる。反応温度はおよそ $-78^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点までであるが、好ましくはおよそ $-78^{\circ}\text{C}$ から $20^{\circ}\text{C}$ までである。

## (工程 2)

工程 1 で得られたアリルアルコール体(2)を通常の方法で酸化することによりビニルケトン体(3)を得る工程である。

酸化は通常用いられる方法であれば、いかなる方法でもよいが、適当な酸化剤を用いて酸化する方法が好ましい。酸化剤としては活性化された二酸化マンガ、クロロクロム酸ピリジニウム、ジクロム酸ピリジニウム、Dess-Martin試薬、Swern酸化剤、TEMPO(2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ次亜塩素酸ナトリウム)-塩化銅、TEMPO-NaOCl等が用いられる。反応溶媒としては反

応に関与しないあらゆる有機溶媒を用いることができるが、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトンなどを好ましいものとして挙げることができる。反応温度はおよそ $-78^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点までであるが、好ましくはおよそ $-78^{\circ}\text{C}$ から $20^{\circ}\text{C}$ までである。

(工程 3)

工程 2 で得られたビニルケトン体 (3) とアルデヒド (4) を用いて、Org. Synth. 65, 26 記載の Stetter 5 の方法により一般式 (5) で示されるジケトン体を得る方法である。

本反応はチアソリウム塩触媒を用いると好ましい結果を得ることができる。この際、塩基としてトリエチルアミン、酢酸ナトリウムなどを用いることが好ましい。反応溶媒としてはメタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反応温度はおよそ $60^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点までが好ましい。

(工程 4)

工程 3 で得られたジケトン体 (5) を通常用いられる方法で処理することにより、一般式 (6) で示されるピロール体を得る方法である。

例えば、酢酸アンモニウムなどのアンモニウム塩または 1 級アミンと反応させることにより目的化合物 (6) を得ることができる。この場合、反応溶媒としてはメタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒や酢酸等が用いられる。反応温度はおよそ $70^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点までが好ましい。

工程 4 で得られたピロール体 (6) を通常の方法で加水分解することによりカルボン酸体を得ることができる。この場合、塩基を用いると好ましい結果を得ることができる。塩基としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水溶液がよい結果を与える。反応溶媒としてはメタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒またはテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒などが好ましい。反応温度はおよそ $20^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点までが好ましい。

他の化合物群の製造方法は特開平 9-71566、特開平 2-240058、

特開平 2-76862、特開平 1-249783、特開昭 63-255277、  
特開昭 61-22047、WO 97/24116 に開示されている。

本発明化合物は経口もしくは非経口的に投与される。本発明に係る化合物群は錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、坐剤、注射、点滴剤、軟膏剤、点鼻剤、パップ剤、ローション剤などの形態で投与され得る。

投与量は症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与の時期、投与間隔、医薬製剤の性質、有効成分によって異なり、特に限定されないが、通常成人として 1 日当たり、0.1~2000mg 好ましくは 0.1~1000mg である。通常はその 1 日量を 1 から数回に分けて投与する。注射剤の形態で投与する場合は、通常 1~1000  $\mu$ g/kg、好ましくは 1~300  $\mu$ g/kg を投与する。

#### 図面の簡単な説明

図 1 は、ラット抗ウサギγグロブリン (RGG) 抗体産生に対する化合物 A、B、C および D の効果を示した図である。

図 2 は、マウス抗ジニトロフェニル (DNP) 抗体産生に対する化合物 B、E、F、G および H の効果を示した図である。

図 3 は、マウス抗ジニトロフェニル (DNP) 抗体産生に対するエトレチネートの効果を示した図である。

図 4 は、(NZB×NZW) F1 マウスの抗 DNA 抗体産生に対する化合物 A、B および D の効果を示した図である。

#### 実施例

以下に本化合物の腎炎および自己抗体関与自己免疫疾患に対する効果を、実施例を挙げて具体的に説明する。

なお、以下の実験に用いた被検化合物において、化合物 A は 4-[2-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸、化合物 B は 4-[2



- [5 - (7 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルベンゾフラン - 2 - イル)ピロリル]安息香酸、化合物Cは4 - [2 - [5 - (3 - フルオロ - 4, 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル)ピロリル]安息香酸、化合物Dは4 - [2 - [5 - (7 - エチル - 4 - メチルベンゾフラン - 2 - イル)ピロリル]安息香酸、化合物Eは4 - [2 - [5 - [2 - (8, 8 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリニル)]ピロリル]安息香酸、化合物Fは4 - [2 - [5 - [7 - (1, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンズアゼピニル)]ピロリル]安息香酸、化合物Gは4 - [2 - [5 - [3 - (1 - エチル - 5 - イソプロピルピラゾリル)ピロリル]安息香酸、化合物Hは4 - [2 - [5 - (3 - メトキシメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフタレン - 2 - イル)ピロリル]安息香酸および化合物Iは4 - [1 - [(3, 5 - ビストリメチルシリルフェニル)カルボニル]アミノ]安息香酸を意味する。

#### 実施例1 ラット加速型腎炎モデル

Sprague-Dawley系ラットの両後肢足底皮内に、ウサギγグロブリン 4mg/rat をフロイントの完全アジュバントとともに投与し、免疫を行った。免疫日から5日目に6あるいは8倍希釈した抗ラット系球体基底膜ウサギ血清 1mlを、尾静脈より投与した。8日目に8mlの滅菌水をラットに強制経口投与した後、代謝ケージに入れて絶食絶水下で24時間尿を採取した。加速型馬杉腎炎モデルの指標としては、24時間当たりの尿中蛋白質排泄量を用いた。

被検化合物A, B, C, D, E, F, HおよびIは0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、ウサギγグロブリン免疫日より採尿の前日まで、1日1回経口投与した。対照群には媒体を投与した。

その結果を表1に示した。化合物A, B, C, DおよびHは0.3mg/kgで蛋白尿を対照群に比較し60~90%以上抑制した。また、化合物E, FおよびIは1mg/kgで蛋白尿を対照群に比較し70~80%以上抑制した。

表 1 加速型馬杉腎炎モデルにおける化合物 A、B、C、D、  
E、F、HおよびIの効果

被検化合物	用量 (mg/kg)	例数	尿蛋白抑制率 (%)
化合物 A	0.3	5	69.2
化合物 B	0.3	5	90.7
化合物 C	0.3	5	87.7
化合物 D	0.3	5	80.3
化合物 E	1.0	7	85.8
化合物 F	1.0	7	71.1
化合物 H	0.3	7	61.3
化合物 I	1.0	7	89.4

## 実施例2 ラット抗体産生モデル

Sprague-Dawley系ラットの両後肢足底皮内にウサギγ-グロブリン 4 mg/rat をフロイントの完全アジュバントとともに投与し、免疫を行った。免疫日から14日目に尾静脈から採血を行い、血清中の抗ウサギγ-グロブリン抗体価をELISA法にて測定した。

被検化合物 A、B、CおよびDは 0.5% メチルセルローズ水溶液に懸濁しウサギγ-グロブリン免疫日より、1日1回、14日間経口投与した。対照群には媒体を投与した。

その結果を図1に示した。

感作14日目の抗ウサギγ-グロブリン IgG2a抗体価について、化合物B、C、Dは 0.3 mg/kgで有意に抑制した。化合物Aは0.3 mg/kgで抑制する傾向を示した。

## 実施例3 マウス抗体産生モデル

BALB/c マウスの腹腔内に抗原としてジニトロフェニル化キーホールリンペットヘモシアニン (DNP-KLH) 100 μg /mouseをフロイント完全アジュバントとともに投与し、免疫を行った。免疫日の10日後にエーテル麻酔下で眼窩静脈叢から採血を行い、血清中の抗ジニトロフェニル (DNP) IgG2a抗体価をELISA法にて測定した。

被検化合物 B、E、F、GおよびHは0.5% メチルセルローズ水溶液に懸濁し

DNP-KLH 免疫日より、1日 1回、10日間経口投与した。対照群には媒体を投与した。

その結果を図2に示した。

化合物B、E、FおよびGは0.1mg/kgで抗DNP IgG2aを有意に抑制した。また、化合物Hは0.1mg/kgで抗DNP IgG2aを抑制する傾向を示した。

このように、ここで用いたRAR $\alpha$ 選択的なアゴニストは強力な抗体産生抑制作用を示した。また、RARサブタイプ非選択的なアゴニストであるエトレチネート（チガソン；日本ロシュ）の作用を、上述の被検化合物と同様の方法で投与することにより検討した。エトレチネートも50mg/kgでマウスの抗体産生を抑制する傾向を示したが、その効果は上述のRAR $\alpha$ 選択的なアゴニストに比較してかなり弱かった（図3）。従って、レチノイドによる抗体産生抑制作用はそのRAR $\alpha$ 選択性を上げることにより特有の作用であることが示唆され飛躍的に増強されることが示された。

#### 実施例4 マウス自然発症SLEモデル

実験には雌の(NZB $\times$ NZW)F1マウスを使用した。16週齢より被検化合物の投与を開始し、一定期間毎にエーテル麻酔下で眼窩静脈叢から採血を行い、血清中の抗DNA（1本鎖：ss、2本鎖：ds）抗体価を測定した。また採尿を行い、尿タンパクを測定した。

被検化合物A、BおよびDを0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、1日1回、週6日、18週間経口投与した。対照群には同様に媒体を投与した。

投与開始16週間後（32週齢）の抗DNA抗体産生に対する効果を図4に示した。

抗dsDNA抗体産生に対して化合物A、B、Dは約80%以上の抑制を示し、化合物Aは0.03mg/kgで有意に抑制した。抗ssDNA抗体産生に対して化合物A、B、Dは約70%以上の抑制を示し、化合物AおよびBは0.03mg/kgで有意に抑制した。

一方、同様に検討したサイクロスポリンAは50mg/kgで抗ssDNA抗体産生に対して約85%の有意な抑制を示したが、抗dsDNA抗体産生に対しては抑制が見られなかった。

また投与開始18週間後（34週齢）のタンパク尿発症に対する効果を表2に示した。

表2 (NZBxNZW)F1マウスの尿タンパクに対する化合物A, B, Dの効果

被検化合物	用量 (mg/kg)	例数	尿タンパク濃度 (mg/ml)					危険率 ( $p < 0.05$ )
			>10	>3	>1	>0.3	<0.3	
対照群		8	1	3	0	1	3	
化合物A	0.03	8	0	1	1	0	6	
化合物B	0.03	8	0	0	0	0	8	*
化合物D	0.03	8	0	0	0	0	8	*
サイクロスポリンA	50	8	0	0	2	1	5	

Kruskal-Wallis H検定 (Dunnett型多重比較)

化合物A, B, Dはタンパク尿発症を0.03mg/kgで抑制し、特に化合物BおよびDは0.03mg/kgで完全に抑制した。一方、サイクロスポリンAは50mg/kgで抑制が見られるものの有意ではなかった。

上記の結果からRARアゴニスト、特にRAR $\alpha$ アゴニストは正常ラットおよびマウスにおける抗体産生および自己免疫マウスにおける自己抗体産生を強力に抑制することが明らかになった。また、この強力な抗体産生抑制作用を介してラットおよびマウスの糸球体腎炎およびループス腎炎を著明に抑制することが示された。

一般式(I)、(II)で表される主な化合物およびRAR $\alpha$ アゴニストといわれている化合物Iの各RARサブタイプレセプターへの作用の検討は以下のように行った。

#### 参考例1 RARバインディングアッセイ

ヒトRAR $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 遺伝子をBHK (Baby Hamstar Kidney) 細胞に導入し、恒常的にRAR $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 蛋白質を発現する細胞を作成した。これらの細胞の核画分を用いてRARへのオールトランスレチノイン酸特異的な結合を測定する実験系を構築することにより、結合の阻害率を測定し化合物のRARへの結合能を調べた。また各レセプターサブタイプ間で結合能を比較することによって、各化合物のRARサブタイプ選択性を決定した。

## (1) 実験方法

### a) 核抽出画分の調製

RAR遺伝子導入BHK  $5 \times 10^8$ 細胞を15mlの溶液A (5 mMリン酸ナトリウム (pH7.4)、10mMモノチオグリセロール、10% (v/v) グリセロール、1 mMフェニルメチルスルホニルフルオライド (PMSF)、 $10 \mu\text{g/ml}$ アプロチニン、 $25 \mu\text{g/ml}$ ロイペプチン) に懸濁し、ホモジナイズした後、遠心分離し上清を除去した。得られた沈殿を15mlの溶液B (10mMのTris-塩酸 (pH8.5)、10mMモノチオグリセロール、10% (v/v) グリセロール、1 mMPMSF、 $10 \mu\text{g/ml}$ アプロチニン、 $25 \mu\text{g/ml}$ ロイペプチン、0.4M塩化カリウム) に懸濁し、4℃で1時間放置した後、超遠心を $100,000 \times g$ 、4℃、1時間の条件で行なった。得られた上清を核抽出画分とし、使用時まで-80℃で凍結保存した (METHODS IN ENZYMOLOGY, 189, 248)。

### b) レセプターバインディングアッセイ

ポリプロピレン製の96穴プレートに抽出画分 $180 \mu\text{l}$ とオールトランスレチノイン酸または化合物の希釈液 $10 \mu\text{l}$ を加え、さらに10nMの $^3\text{H}$ -オールトランスレチノイン酸を $10 \mu\text{l}$ 添加し、4℃で16時間放置した。反応液中に3%チャコール-0.3%デキストラン溶液を加え遠心して、遊離の $^3\text{H}$ -オールトランスレチノイン酸を分離した後、上清中のカウントをシンチレーションカウンターによって求めた。500倍過剰量の非標識オールトランスレチノイン酸を添加した時のカウントを非特異的な結合として得られた値から差し引き、RARへの特異的な結合量とした。

## (2) 実験結果

各化合物ごとに $^3\text{H}$ -オールトランスレチノイン酸の結合を50%阻害する濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) を求め、結果を表3-1および3-2に示した。

表 3-1

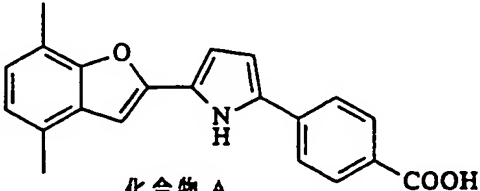
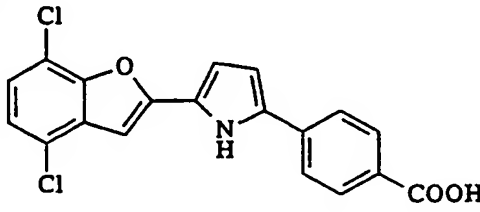
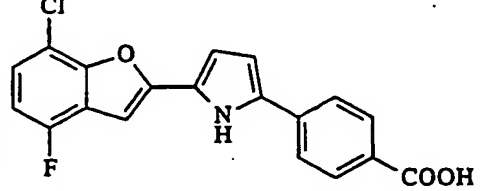
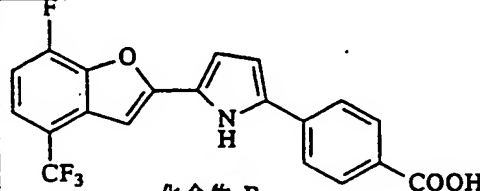
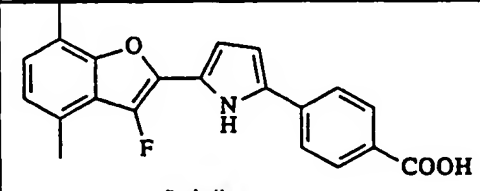
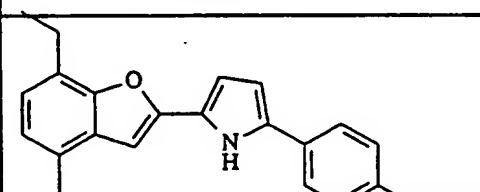
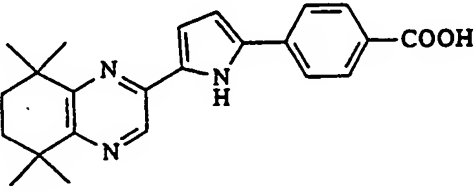
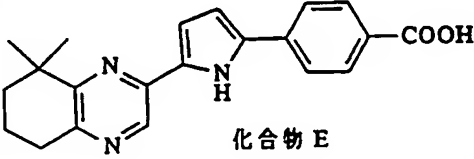
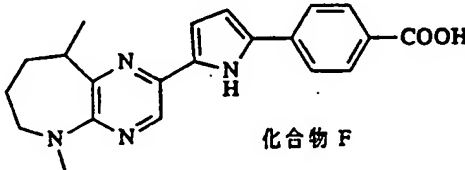
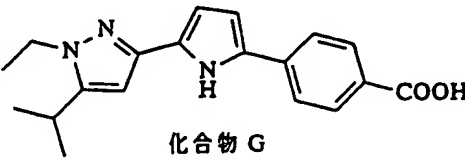
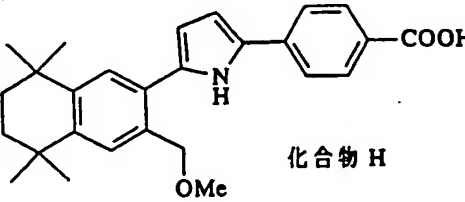
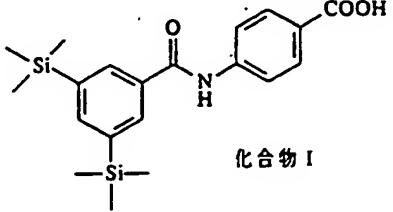
化合物	レセプター バインディング アッセイ IC <sub>50</sub> (nM)		
	RAR- $\alpha$	RAR- $\beta$	RAR- $\gamma$
 化合物 A	1.4	340	>>500
 化合物 B	1.0	500	>>500
 化合物 C	3.8	>500	>>500
 化合物 D	0.6	107	195
 化合物 E	< 0.5	49	225
 化合物 F	< 0.5	160	270

表 3-2

化合物	レセプター・バインディング・アッセイ IC <sub>50</sub> (nM)		
	RAR- $\alpha$	RAR- $\beta$	RAR- $\gamma$
	0.6	56	140
 化合物 E	未実施	未実施	未実施
 化合物 F	1.0	58	130
 化合物 G	未実施	未実施	未実施
 化合物 H	10	230	83
 化合物 I	6.4	>>500	>>500

## 参考例 2 RAR を介する転写促進活性

ヒトRARの発現ベクターおよびRARが結合してリガンド依存的に発現が誘導される応答配列を上流に組み込んだ分泌型アルカリホスファターゼ (PLAP) 遺伝子ベクター (PLAPベクター) をCOS-1 (アフリカミドリザル由来腎臓細胞株) に一過性に導入し、リガンド依存的に産生されて、培養液中に分泌されるPLAPを化学発光法を用いて測定することにより、化合物の転写促進活性を調べた。また、各レセプターサブタイプ間の転写促進能を比較することによって、各化合物のRARサブタイプ選択性を決定した。

### (1) 実験方法

COS-1細胞を60mm培養シャーレに $2.5 \times 10^4$ 個まき、4日後にヒトRAR $\alpha$ 、RAR $\beta$ またはRAR $\gamma$ の発現ベクター4 $\mu$ gおよびPLAPベクター4 $\mu$ gをリポフェクション法により細胞に導入した。一日後に細胞を回収して、96穴培養プレートに1穴あたり $2 \times 10^4$ 個まいた。4時間後にチャコール処理した牛胎児血清を含有する培地に交換し、オールトランスレチノイン酸または化合物の希釈溶液を添加して、36時間後に細胞培養上清を回収した。回収サンプルは非特異的活性を除去するために10分間65℃で処理した。サンプル15 $\mu$ lを28mM炭酸ナトリウム緩衝液 (pH10) 60 $\mu$ lと混合し、化学発光基質Smilight (商標; 住友金属社製) 75 $\mu$ lを加えて37℃で30分間反応させて、発光量を測定した。

### (2) 実験結果

オールトランスレチノイン酸1および3 $\mu$ Mで誘導される転写活性の平均値を100%とし、その30%の活性を示す濃度 (ED30) を化合物ごとに算出した。そして各レセプターにおけるオールトランスレチノイン酸のED30値を1とした時の各化合物の相対的なED30値をRelative ED30\*として表4-1および4-2に示した。



表 4-1

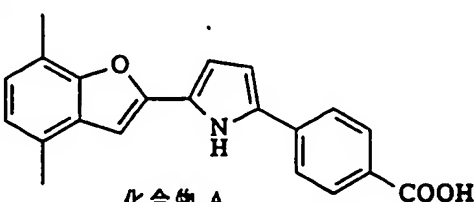
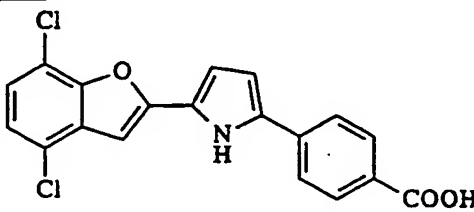
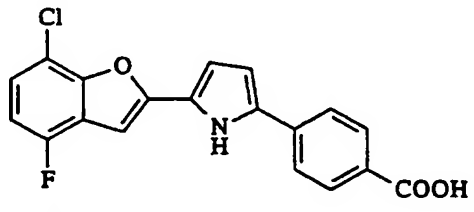
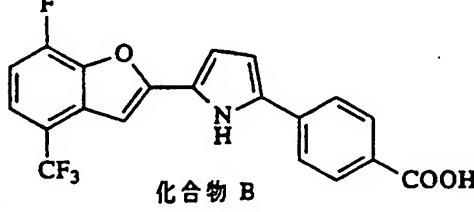
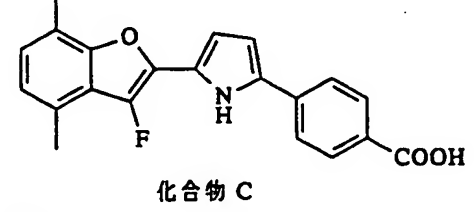
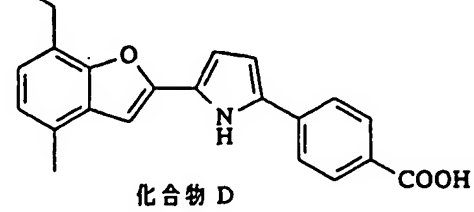
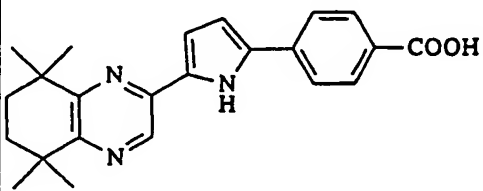
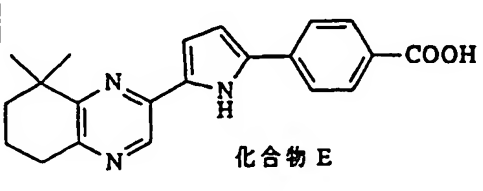
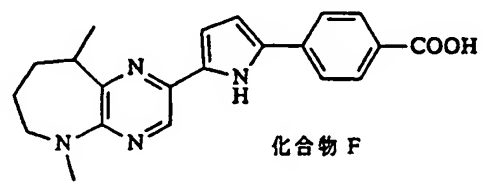
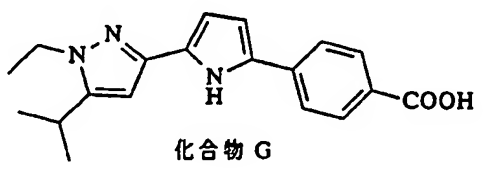
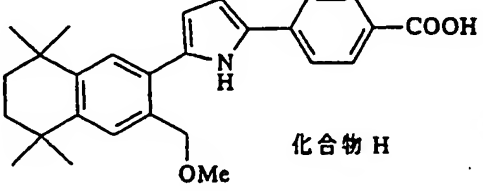
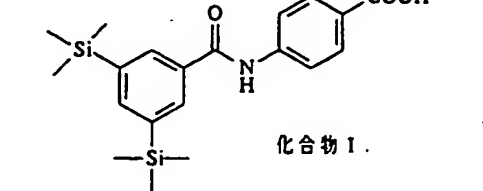
化合物	転写促進活性 Relative ED 30*		
	RAR- $\alpha$	RAR- $\beta$	RAR- $\gamma$
 化合物 A	0.4	13	191
 化合物 B	1.0	160	1400
 化合物 C	0.33	91	790
 化合物 D	0.33	8.1	95
 化合物 E	0.39	2.8	31
 化合物 F	0.26	24	120

表 4-2

化合物	転写促進活性 Relative ED 30*		
	RAR- $\alpha$	RAR- $\beta$	RAR- $\gamma$
	0.21	1.4	1.9
 化合物 E	0.2	11	170
 化合物 F	1.4	7.4	20
 化合物 G	0.85	14	89
 化合物 H	1.9	29	62
 化合物 I	6	420	7800

以上の結果より、これらの化合物はRARアゴニスト作用を有することは明らかであり、特にRAR $\alpha$ に対する選択性が高い。

他の化合物の一部については、前述のThe Retinoids, 2nd ed.の85-88頁、Grapner, G., Malle, G. et al. Biochemical and Biophysical Research Communications, 179, 1554-1561頁, 1991年あるいはBruno A. Bernard et al. Biochemical and Biophysical Research Communications, 186, 977-983頁, 1992年等に記載されている。

### 参考例3 マウス脾臓細胞の抗体産生におけるRAR $\alpha$ の関与

BALB/c マウス脾臓細胞のin vitro抗体産生に対するオールトランスレチノイン酸の作用を検討するとともに、その作用がRAR $\alpha$ を介するか否かを、RAR $\alpha$ 選択的アンタゴニストである Ro-41-5253 (Apfel, C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 7129-7133, 1992)を用いて検討した。

#### (1) 実験方法

7週令の雌生BALB/c マウスの脾臓細胞を10%牛胎児血清を含むRPMI1640培地中で、5 $\mu$ g/mlのリボポリサッカライド (LPS)とともに37℃、5%、CO<sub>2</sub>存在下5日間培養した。培養後、上清中の総IgG量を特異的ELISA法にて定量した。この抗体産生に対するオールトランスレチノイン酸の作用をRo-41-5253存在、または非存在下検討した。

#### (2) 実験結果

結果を表5に示した。

表5 マウスのin vitro抗体産生に対するオールトランスレチノイン酸およびRAR $\alpha$ 選択的アンタゴニストの作用

オールトランスレチノイン酸 (nM)	Ro-41-5253 (nM)			
	0	20	200	2000
総IgG量 (ng/ml)				
0	21.6	29.2	30.2	18.0
0.1	11.3	9.8	26.4	23.4
1	7.3	6.4	7.2	21.5

オールトランスレチノイン酸は0.1および1nMでマウスのin vitro抗体産生を強く抑制した。この抑制作用はRAR $\alpha$ 選択的アンタゴニストであるRo-41-5253の200および2000nMの添加によりそれぞれ完全に回復したことより、レチノイドによる抗体産生抑制はRAR $\alpha$ を介する特異的な作用であることが示された。

以下に一般式(I)で示される化合物を中心に合成例を示すが、本発明に含まれる化合物がこれらに限定されるものでないことは言うまでもない。

#### 合成例 1

##### 4-[2-[5-(5,8-ジメチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

##### (A) 2-アクリロイル-5,8-ジメチルナフタレン

窒素雰囲気下、5,8-ジメチルテトラロン25gをメタノール200mlに溶解し、これに水素化ホウ素ナトリウム3.0gを0℃で加えた。0℃で30分攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液、続いて水を加え、生じる沈殿を濾過、水洗した後乾燥し、23.7gのアルコール体を得た。窒素雰囲気下、アルコール体23.7gをN,N-ジメチルホルムアミド60mlに溶解し、0℃でオキシ塩化リン25mlを滴下した。滴下終了後、反応混合物を100℃で2時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、氷水、酢酸ナトリウム9gを加えヘキサン(200ml×4)で抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮し21.3gのアルデヒド体を粗生成物として得た。

窒素雰囲気下、アルデヒド体20.9gをジオキサン300mlに溶解し、ジクロロジシアノベンゾキノン50.9gを加え、この混合物を1.5時間加熱還流した。室温まで放冷後トルエン500mlを加え、析出物を濾過し、更にトルエンで数回洗浄した。濾液を濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、10.3gの5,8-ジメチル-2-ナフタルデヒドを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$  : 2.69 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 7.31 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.37 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.99 (dd, 1H, J=1.6, 8.8Hz), 8.11 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.51 (d, 1H, J=1.6z), 10.2 (s, 1H)

5, 8-ジメチル-2-ナフタルデヒド3.7gをエーテル80mlに溶解し、これにビニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(1.0M)30mlを-78℃で加え、ゆっくりと-30℃まで昇温した。飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した(100ml×2)。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮して5.0gのアリルアルコールを粗生成物として得た。

これを30mlのジクロロメタンに溶解し、活性二酸化マンガンを加え、室温で40時間攪拌した。セライト濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1.8gの表題化合物を得、同時に1.2gの出発原料を回収した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 2.68(s, 3H), 2.74(s, 3H), 6.00(dd, 1H, J=1.6, 10.4Hz), 6.50(dd, 1H, J=1.6, 17.2Hz), 7.27-7.39(m, 3H), 8.06-8.10(m, 2H), 8.64(s, 1H)

(B) 4-[4-(5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル)-4-オキソ-ブタノイル]安息香酸メチル

(方法1)

2-アクリロイル-5, 8-ジメチルナフタレン1.8g、テレフタルアルデヒド酸メチル1.4g、酢酸ナトリウム0.23g、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシメチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド0.23g、エタノール100mlの混合物を10時間加熱還流した。生じる結晶を濾過し、エタノールで洗浄後乾燥し、1.26gの表題化合物を無色結晶として得た。

(方法2)

5, 8-ジメチル-2-ナフタルデヒド1.0g、4-アクリロイル-安息香酸メチル1.2g、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシメチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド0.28g、トリエチルアミン0.88ml、N, N-ジメチルホルムアミド20mlの混合物を70℃で3時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、水を加え酢酸エチルで抽出した(20ml×3)。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシ

ウムで乾燥し、濾過後濾液を濃縮して得られた粗結晶を *n*-ヘキサン-酢酸エチルの混合溶媒で洗浄し、0.82gの表題化合物を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 2.68 (s, H), 2.75 (s, 3H), 3.54 (t, 2H, J=6.4Hz), 3.66 (t, 2H, J=6.4Hz), 3.96 (s, 3H), 7.28 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.33 (d, 1H, J=7.2Hz), 8.06-8.18 (m, 6H), 8.75 (d, 1H, J=1.6Hz)

(C) 4-[2-[5-(5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸メチル

4-[4-(5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル)-4-オキソ-ブタノイル]安息香酸メチル0.5g、酢酸アンモニウム2.0g、メタノール20mlの混合物を5時間加熱還流した。室温まで放冷後、黄色の結晶を濾過し、メタノールで洗浄後乾燥し、0.47gのメチルエステル体を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 2.67 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.76 (m, 2H), 7.18 (d, 1H, J=7.1Hz), 7.23 (d, 1H, J=7.1Hz), 7.63 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.74 (dd, 1H, J=1.6, 9.2Hz), 8.03-8.09 (m, 4H), 8.84 (s, 1H)

(D) 4-[2-[5-(5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

メチルエステル体0.68g、エタノール40ml、5規定水酸化ナトリウム水溶液4mlの混合物を1時間還流した。得られた淡黄色の懸濁液に水を加え溶解し、これに6規定塩酸(約3.5ml)、水40mlを加え析出する結晶を濾過し、水洗後乾燥し、0.52gの表題化合物を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.59 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 6.81 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, J=7.1Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.1Hz), 7.87-8.00 (m, 6H), 8.36 (s, 1H), 11.6 (s, 1H)

## 合成例 2

4-[2-[5-(5, 7-ジメチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

(A) 2-アクリロイル-5, 7-ジメチルナフタレン

合成例 1 の (A) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ; 2.50 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 5.97 (dd, 1H,  $J=1.6, 10.8\text{Hz}$ ), 6.49 (dd, 1H,  $J=1.6, 17.2\text{Hz}$ ), 7.29 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H,  $J=10.8, 17.2\text{Hz}$ ), 7.59 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.37 (s, 1H)

(B) 4-[4-(5, 7-ジメチルナフタレン-2-イル)-4-オキソ-ブタノイル]安息香酸メチル

合成例 1 の (B)、方法 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ; 2.51 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 3.53 (t, 2H,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.63 (t, 2H,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.96 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.01 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.03 (dd, 1H,  $J=1.6, 8.8\text{Hz}$ ), 8.12 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.15 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.48 (s, 1H)

(C) 4-[2-[5-(5, 7-ジメチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸メチル

合成例 1 の (C) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ;  
2.48 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.72-6.78 (m, 2H), 7.14 (s, 1H),  
7.49 (s, 1H), 7.62 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.67 (dd, 1H,  $J=1.6, 8.8\text{Hz}$ ),  
7.85 (d, 1H,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.97 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.07 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.82 (s, 1H)

(D) 4-[2-[5-(5, 7-ジメチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;  
2.42 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 6.79 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.48 (s, 1H),  
7.84-7.94 (m, 6H), 8.21 (s, 1H), 11.5 (s, 1H)

合成例 3

4-[2-[5-(5, 6, 7, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

(A) 2-アクリロイル-5, 6, 7, 8-テトラメチルナフタレン

合成例 1 の (A) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ; 2.45 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 5.97 (dd, 1H,  $J=2.0, 10.8\text{Hz}$ ), 6.50 (dd, 1H,  $J=1.6, 17.2\text{Hz}$ ), 7.36 (dd, 1H,  $J=10.8, 17.2\text{Hz}$ ), 7.98 (dd, 1H,  $J=1.6, 8.8\text{Hz}$ ), 8.11 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.71 (d, 1H,  $J=1.6\text{Hz}$ )

(B) 4-[4-(5, 6, 7, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)-4-オキソブタノイル]安息香酸メチル

合成例 1 の (B)、方法 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ; 2.45 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.52 (t, 2H,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.65 (t, 2H,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.96 (s, 3H), 7.92-8.20 (m, 6H), 8.80 (s, 1H)

(C) 4-[2-[5-(5, 6, 7, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸メチル

合成例 1 の (C) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ;  
2.44 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.93 (s, 3H),  
6.73 (dd, 1H,  $J=2.4, 3.2\text{Hz}$ ), 6.77 (dd, 1H,  $J=2.4, 3.2\text{Hz}$ ), 7.61-7.67 (m, 3H),  
8.04-8.14 (m, 4H), 8.82 (brs, 1H)

(D) 4-[2-[5-(5, 6, 7, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ; 2.37 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.79 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H,  $J=1.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.89 (d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.93 (d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.39 (d, 1H,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 11.6 (s, 1H)

合成例 4

4-[2-[5-(7-メトキシ-8-メチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸



(A) 4-[4-(7-メトキシ-8-メチルナフタレン-2-イル)-4-オキソ-  
 プタノイル]安息香酸メチル

合成例 1 の (B)、方法 2 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 2.64 (s, 3H), 3.53 (t, 2H, J=6.0Hz), 3.65 (t, 2H, J=6.0Hz),  
 3.96 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.38 (d, 1H, J=9.2Hz), 7.76 (d, 1H, J=9.2Hz), 7.85 (d, 1H, J=  
 8.8Hz), 7.93 (dd, 1H, J=1.6, 8.8Hz), 8.12 (d, 2H, J=8.8Hz), 8.15 (d, 2H, J=8.8Hz), 8.7  
 1 (m, 1H)

(B) 4-[2-[5-(7-メトキシ-8-メチルナフタレン-2-イル)ピロリ  
 ル]]安息香酸メチル

合成例 1 の (C) と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 2.62 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.73-6.78 (m, 2H),  
 7.24 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.56 (dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 7.63 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.70 (d, 1H,  
 J=8.8Hz), 7.81 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.02 (s, 1H), 8.07 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.83 (brs, 1H)

(C) 4-[2-[5-(7-メトキシ-8-メチルナフタレン-2-イル)ピロリ  
 ル]]安息香酸

合成例 1 の (D) と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.56 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.81 (d, 2H, J=2.2Hz), 7.33 (d, 1H, J=8.9Hz),

7.72-7.77 (m, 2H), 7.82 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.90 (d, 2H, J=8.8Hz),

7.93 (d, 2H, J=8.8Hz), 8.30 (s, 1H), 11.6 (s, 1H)

合成例 5

4-[2-[5-(7-メトキシ-8-エチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]

安息香酸

(A) 4-[4-(7-メトキシ-8-エチルナフタレン-2-イル)-4-オキソ-  
 プタノイル]安息香酸メチル

合成例 1 の (B)、方法 2 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ; 1.27 (t, 3H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.18 (q, 2H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.54 (t, 2H,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.64 (t, 2H,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.96 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.39 (d, 1H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.76 (d, 1H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.85 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.92 (dd, 1H,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ ), 8.13 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.16 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.72 (s, 1H)

(B) 4-[2-[5-(7-メトキシ-8-エチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸メチル

合成例 1 の (C) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ; 1.29 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.16 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.73-6.78 (m, 2H), 7.24 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.54 (dd, 1H,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.63 (d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.70 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.82 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04 (s, 1H), 8.07 (d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.82 (brs, 1H)

(C) 4-[2-[5-(7-メトキシ-8-エチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;

1.18 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.14 (q, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.91 (s, 3H), 6.81 (m, 2H),  
7.33 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.74 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.83 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  
7.91 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.94 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.28 (s, 1H), 11.6 (s, 1H)

#### 合成例 6

4-[2-[5-(8-メチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

(A) 4-[4-(8-メチルナフタレン-2-イル)-4-オキソブタノイル]安息香酸メチル

合成例 1 の (B)、方法 2 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ; 2.79 (s, 3H), 3.54 (t, 2H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.66 (t, 2H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.96 (s, 3H), 7.40 (d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.50 (t, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.74 (d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.92 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.08 (dd, 1H,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 8.12 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ )

8Hz), 8.75 (s, 1H)

(B) 4-[2-[5-(8-メチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸メチル

合成例 1 の (C) と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 2.76 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.74-6.78 (m, 2H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.64 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.88 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.06-8.10 (m, 3H), 8.84 (brs, 1H)

(C) 4-[2-[5-(8-メチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 の (D) と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.73 (s, 3H), 6.83 (d, 2H, J=2.0Hz), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.70 (m, 1H),

7.86-7.96 (m, 6H), 8.37 (s, 1H), 11.6 (s, 1H)

#### 合成例 7

4-[2-[5-(8-エチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

(A) 4-[4-(8-エチルナフタレン-2-イル)-4-オキソブタノイル]安息香酸メチル

合成例 1 の (B)、方法 2 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 1.42 (t, 3H, J=7.5Hz), 3.20 (q, 2H, J=7.5Hz), 3.55 (t, 2H, J=6.4Hz), 3.65 (t, 2H, J=6.4Hz), 3.96 (s, 3H), 7.42 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.53 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.74 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.92 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.07 (dd, 1H, J=2.0, 8.8Hz), 8.13 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.16 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.81 (s, 1H)

(B) 4-[2-[5-(8-エチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸メチル

合成例 1 の (C) と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 1.44 (t, 3H, J=7.5Hz), 3.18 (q, 2H, J=7.5Hz), 3.94 (s, 3H), 6.74 (dd, 1H, J=2.8, 3.6Hz), 6.78 (dd, 1H, J=2.8, 3.6Hz), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.63 (d, 2

H, J=8.4Hz), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.89 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.08 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.13 (s, 1H), 8.82 (brs, 1H)

(C) 4-[2-[5-(8-エチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 の (D) と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.35 (t, 3H, J=7.5Hz), 3.18 (q, 2H, J=7.5Hz), 6.82 (s, 2H), 7.34-7.37 (m, 2H),

7.70 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 6H), 8.41 (s, 1H), 11.6 (s, 1H)

合成例 8

4-[2-[5-(8-イソプロピルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

(A) 4-[4-(8-イソプロピルナフタレン-2-イル)-4-オキソブタノイル]安息香酸メチル

合成例 1 の (B)、方法 2 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 1.44 (d, 6H, J=7.0Hz), 3.54 (t, 2H, J=6.4Hz), 3.66 (t, 2H, J=6.4Hz), 3.87 (q, 1H, J=7.0Hz), 3.96 (s, 3H), 7.50 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.58 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.73 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.92 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.06 (dd, 1H, J=1.6, 8.8Hz), 8.12 (d, 2H, J=8.0Hz), 8.16 (d, 2H, J=8.0Hz), 8.90 (s, 1H)

(B) 4-[2-[5-(8-イソプロピルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸メチル

合成例 1 の (C) と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 1.45 (d, 6H, J=7.2Hz), 3.83 (quint., 1H, J=7.2Hz), 3.94 (s, 3H), 6.74 (dd, 1H, J=2.4, 4.0Hz), 6.78 (dd, 1H, J=2.4, 4.0Hz), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.63 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.89 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.07 (d, 2H, J=8.8Hz), 8.21 (s, 1H), 8.82 (brs, 1H)

(C) 4-[2-[5-(8-イソプロピルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 の (D) と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 37 (d, 6H, J=6. 8Hz), 3. 96 (quint., 1H, J=6. 8Hz), 6. 81 (m, 2H),

7. 37-7. 44 (m, 2H), 7. 69 (d, 1H, J=8. 0Hz), 7. 88-7. 96 (m, 6H), 8. 48 (s, 1H),

11. 6 (s, 1H)

#### 合成例 9

4 - { 2 - [ 5 - ( 8 - イソプロベニルナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸

(A) 4 - [ 4 - ( 8 - イソプロベニルナフタレン - 2 - イル ) - 4 - オキソ - ブタノイル ] 安息香酸メチル

実施例 1 の (B)、方法 2 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 2. 25 (s, 3H), 3. 52 (t, 2H, J=6. 4Hz), 3. 63 (t, 2H, J=6. 4Hz), 3. 96 (s, 3H), 5. 10 (m, 1H), 5. 51 (m, 1H), 7. 40 (dd, 1H, J=1. 2, 6. 8Hz), 7. 56 (t, 1H, J=8. 0 Hz), 7. 79 (d, 1H, J=8. 4Hz), 7. 91 (d, 1H, J=8. 4Hz), 8. 06 (dd, 1H, J=2. 0, 8. 8Hz), 8. 11 (d, 2H, J=8. 4Hz), 8. 16 (d, 2H, J=8. 4Hz), 8. 82 (s, 1H)

(B) 4 - { 2 - [ 5 - ( 8 - イソプロベニルナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸メチル

合成例 1 の (C) と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 2. 28 (s, 3H), 3. 94 (s, 3H), 5. 13 (m, 1H), 5. 49 (m, 1H), 6. 72 (dd, 1H, J=2. 8, 3. 6Hz), 6. 76 (dd, 1H, J=2. 4, 3. 6Hz), 7. 34 (dd, 1H, J=1. 6, 7. 2Hz), 7. 41 (dd, 1H, J=7. 2, 8. 0Hz), 7. 62 (d, 2H, J=8. 8Hz), 7. 70 (dd, 1H, J=2. 0, 8. 8Hz), 7. 74 (d, 1H, J=8. 0Hz), 7. 88 (d, 1H, J=8. 4Hz), 8. 07 (d, 2H, J=8. 8Hz), 8. 14 (s, 1H), 8. 79 (brs, 1H)

(C) 4 - { 2 - [ 5 - ( 8 - イソプロベニルナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸

合成例 1 の (D) と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 23 (s, 3H), 5. 07 (m, 1H), 5. 46 (m, 1H), 6. 70 (m, 1H), 6. 81 (m, 1H),

7. 31 (d, 1H, J=7. 2Hz), 7. 40 (t, 1H, J=8. 0Hz), 7. 88-7. 95 (m, 6H), 8. 23 (s, 1H),

11.6 (s, 1H)

# 合成例 10

4-[2-[5-(8-フェニルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

(A) 4-[4-(8-フェニルナフタレン-2-イル)-4-オキソブタノイル]

安息香酸メチル

合成例 1 の (B)、方法 2 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 3.45 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.46-7.54 (m, 6H), 7.66 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.90 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.98 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.06-8.10 (m, 3H), 8.13 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.66 (s, 1H)

(B) 4-[2-[5-(8-フェニルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸メチル

合成例 1 の (C) と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 3.92 (s, 3H), 6.64 (dd, 1H, J=2.4, 3.6Hz), 6.71 (dd, 1H, J=2.4, 3.6Hz), 7.44 (dd, 1H, J=1.6, 7.2Hz), 7.48-7.56 (m, 8H), 7.72 (dd, 1H, J=1.6, 8.4Hz), 7.84 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.94 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.00 (s, 1H), 8.03 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.71 (brs, 1H)

(C) 4-[2-[5-(8-フェニルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 の (D) と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6.48 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H, J=1.2, 6.8Hz), 7.46-7.58 (m, 6H),  
7.78 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.91 (d, 1H, J=8.4Hz),  
8.00 (dd, 1H, J=1.2, 7.8Hz), 8.02 (d, 1H, J=7.8Hz), 8.09 (s, 1H), 11.6 (s, 1H)

# 合成例 11

4-[2-[5-(5,8-ジメチルナフタレン-2-イル)-1-メチルピロリル]]安息香酸

(A) 4-[2-[5-(5,8-ジメチルナフタレン-2-イル)-1-メチルピロリル]]安息香酸

リル] } 安息香酸メチル

窒素雰囲気下、4-[2-[5-(5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸メチル240mgをN, N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、これに水素化ナトリウム(60%) 33mgを加え、1時間攪拌した。続いてヨウ化メチル0.06mlを0℃で滴下し、室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し(30ml×2)、有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮することにより、300mgの表題化合物を粗生成物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 2.70 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.47 (d, 1H, J=3.6 Hz), 6.49 (d, 1H, J=3.6Hz), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.59 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.66 (dd, 1H, J=1.6, 8.4Hz), 8.06-8.12 (m, 4H)

(B) 4-[2-[5-(5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル)-1-メチルピロリル]]安息香酸

合成例1の(D)と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.62 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 6.48 (m, 2H), 7.24 (d, 1H, J=6.8Hz),

7.26 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.68 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.73 (d, 1H, J=7.6Hz),

7.99 (d, 2H, J=8.0Hz), 8.07 (m, 2H)

合成例12

4-[2-[5-(5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル)-1-イソプロピルピロリル]]安息香酸

(A) 4-[2-[5-(5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル)-1-イソプロピルピロリル]]安息香酸メチル

4-[4-(5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル)-4-オキソブタノイル]安息香酸メチル0.23gを酢酸4mlに溶解し、室温でイソプロピルアミン4mlを加え2時間加熱還流した。室温まで放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出し(30ml

1×2)、有機層をあわせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、95mgの表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 1.30 (d, 6H, J=7.0Hz), 2.69 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (quint., 1H, J=7.0Hz), 6.29 (s, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.58 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.65 (dd, 1H, J=1.6, 8.4Hz), 8.05 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.08-8.11 (m, 3H)

(B) 4-[2-[5-(5,8-ジメチルナフタレン-2-イル)-1-イソプロピルピロリル]]安息香酸

合成例1の(D)と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.22 (d, 6H, J=7.0Hz), 2.63 (s, 6H), 4.50 (quint., 1H, J=7.0Hz), 6.23 (s, 2H),

7.27 (q, AB type, 2H, J=6.8Hz), 7.58 (d, 2H, J=8.0Hz),

7.64 (dd, 1H, J=1.6, 8.8Hz), 7.99 (m, 3H), 8.06 (d, 1H, J=8.8Hz), 12.9 (brs, 1H)

合成例13

4-[2-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

(A) 4-[4-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-4-オキソ-ブタノイル]安息香酸メチル

2,5-ジメチルフェノール10gのN,N-ジメチルホルムアミド溶液100mlに、無水炭酸カリウム22.6g、プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール14.8mlを加え、150℃で2.5時間加熱撹拌した。室温まで放冷後酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エーテル体18gを無色油状物として得た。

これをトルエン100mlに溶解し、ポリリン酸50gを加え、窒素雰囲気下90℃で1時間加熱撹拌した。室温まで放冷後、反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出



した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4, 7-ジメチルベンゾフラン3.5gを黄色油状物として得た。

4, 7-ジメチルベンゾフラン3.5gの無水テトラヒドロフラン溶液50mlに窒素雰囲気下、-35℃でn-ブチルリチウム(1.56M-ヘキサン溶液)18.4mlを加え、15分間攪拌した後、N, N-ジメチルホルムアミド5.6mlを滴下し、室温まで昇温した。反応溶液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた粗結晶をn-ヘキサンで洗浄し、4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-カルバアルデヒド2.3gを淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 2.53 (s, 6H), 7.02 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.20 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.59 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)

この4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-カルバアルデヒドを用い、合成例1の(B)、方法2と同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 2.50 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.45-3.55 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 7.00 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.16 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.62 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.14 (d, 2H, J=8.4Hz)

(B) 4-[2-[5-(4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸メチル

合成例1の(C)と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 2.48 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.72-6.77 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, J=6.8Hz), 6.97 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.63 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.07 (d, 2H, J=8.4Hz), 9.00 (brs, 1H)

(C) 4-[2-[5-(4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例1の(D)と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.43 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.71 (t, 1H, J=2.4Hz), 6.84 (t, 1H, J=2.4Hz),  
6.92 (d, 1H, J=7.2Hz), 6.96 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.23 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz),  
7.95 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.81 (brs, 1H), 12.85 (brs, 1H)

合成例 1 4

4 - [2 - [5 - (4, 7-ジクロロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6.83 (t, 1H, J=2.4Hz), 6.89 (t, 1H, J=2.4Hz), 7.35 (d, 1H, J=7.2Hz),  
7.38 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.39 (s, 1H), 7.91 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.97 (d, 2H, J=8.4Hz),  
12.02 (brs, 1H), 12.86 (brs, 1H)

合成例 1 5

4 - [2 - [5 - (7-クロロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6.76 (t, 1H, J=3.2Hz), 6.86 (t, 1H, J=3.2Hz), 7.23 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.29 (s, 1H),  
7.33 (dd, 1H, J=0.8, 7.6Hz), 7.61 (dd, 1H, J=0.8, 7.6Hz), 7.90 (d, 2H, J=8.4Hz),  
7.95 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.96 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

合成例 1 6

4 - [2 - [5 - (7-n-プロピルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

0.95 (t, 3H, J=7.2Hz), 1.75 (sext, 2H, J=7.2Hz), 2.87 (t, 2H, J=7.2Hz),  
6.71 (t, 1H, J=3.2Hz), 6.84 (t, 1H, J=3.2Hz), 7.06 (dd, 1H, J=1.2, 7.6Hz),  
7.13 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.17 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H, J=1.2, 7.6Hz),  
7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.95 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.82 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H)

## 合成例 17

4 - [2 - [5 - (4 - メチル - 7 - エチルベンゾフラン - 2 - イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 29 (t, 3H, J=7. 6Hz), 2. 45 (s, 3H), 2. 88 (q, 2H, J=7. 6Hz), 6. 70 (m, 1H),  
6. 83 (m, 1H), 6. 95 (d, 1H, J=7. 2Hz), 6. 98 (d, 1H, J=7. 2Hz), 7. 23 (s, 1H),  
7. 89 (d, 2H, J=8. 8Hz), 7. 94 (d, 2H, J=8. 8Hz), 11. 80 (s, 1H), 12. 82 (brs, 1H)

## 合成例 18

4 - [2 - [5 - (4 - メチル - 7 - n - プロピルベンゾフラン - 2 - イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

0. 93 (t, 3H, J=7. 6Hz), 1. 73 (sext, 2H, J=7. 6Hz), 2. 45 (s, 3H),  
2. 83 (t, 2H, J=7. 6Hz), 6. 70 (m, 1H), 6. 83 (m, 1H), 6. 94 (d, 1H, J=7. 2Hz),  
6. 95 (d, 1H, J=7. 2Hz), 7. 22 (s, 1H), 7. 89 (d, 2H, J=8. 4Hz), 7. 94 (d, 2H, J=8. 4Hz),  
11. 81 (s, 1H), 12. 83 (brs, 1H)

## 合成例 19

4 - [2 - [5 - (4 - クロロ - 7 - メチルベンゾフラン - 2 - イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 48 (s, 3H), 6. 78-6. 82 (m, 1H), 6. 85-6. 88 (m, 1H), 7. 09 (d, 1H, J=7. 6Hz),  
7. 21 (d, 1H, J=7. 6Hz), 7. 29 (s, 1H), 7. 90 (d, 2H, J=8. 4Hz), 7. 96 (d, 2H, J=8. 4Hz),  
11. 91 (brs, 1H)

## 合成例 20

4-[2-[5-(4-クロロ-7-エチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.30 (t, 3H, J=7.5Hz), 2.90 (q, 2H, J=7.5Hz), 6.79 (dd, 1H, J=2.4, 3.6Hz),  
6.86 (dd, 1H, J=2.4, 3.6Hz), 7.11 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.23 (d, 1H, J=8.0Hz),  
7.29 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.95 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.90 (brs, 1H)

合成例 2 1

4-[2-[5-(4-クロロ-7-n-プロピルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

0.94 (t, 3H, J=7.2Hz), 1.68-1.77 (m, 2H), 2.86 (t, 2H, J=7.2Hz),  
6.77-6.80 (m, 1H), 6.84-6.88 (m, 1H), 7.09 (d, 1H, J=8.4Hz),  
7.22 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.28 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.95 (d, 2H, J=8.8Hz),  
11.90 (brs, 1H)

合成例 2 2

4-[2-[5-(5-クロロ-7-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.48 (s, 3H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H),  
7.17 (s, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.95 (d, 2H, J=8.8Hz),  
11.89 (brs, 1H)

合成例 2 3

4-[2-[5-(5-クロロ-7-エチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 30 (t, 3H, J=7. 6Hz), 2. 90 (q, 2H, J=7. 6Hz), 6. 74 (dd, 1H, J=1. 6, 3. 6Hz),  
6. 84 (dd, 1H, J=1. 2, 3. 6Hz), 7. 12 (s, 1H), 7. 17 (s, 1H), 7. 54 (s, 1H),  
7. 89 (d, 2H, J=8. 4Hz), 7. 94 (d, 2H, J=8. 4Hz), 11. 89 (s, 1H)

## 合成例 2 4

4 - { 2 - [ 5 - ( 5 - クロロ - 7 - n - プロピルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

0. 94 (t, 3H, J=7. 6Hz), 1. 74 (sext, 2H, J=7. 6Hz), 2. 86 (t, 2H, J=7. 6Hz),  
6. 74 (m, 1H), 6. 84 (m, 1H), 7. 10 (d, 1H, J=2. 4Hz), 7. 18 (s, 1H),  
7. 54 (d, 1H, J=2. 4Hz), 7. 89 (d, 2H, J=8. 4Hz), 7. 94 (d, 2H, J=8. 4Hz), 11. 91 (s, 1H)

## 合成例 2 5

4 - { 2 - [ 5 - ( 5 - フルオロ - 7 - エチルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸

安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 31 (t, 3H, J=7. 6Hz), 2. 91 (q, 2H, J=7. 6Hz), 6. 74 (t, 1H, J=3. 6Hz),  
6. 84 (t, 1H, J=3. 2Hz), 6. 94 (dd, 1H, J=2. 0, 10. 0Hz), 7. 25 (dd, 1H, J=2. 4, 8. 8Hz),  
7. 29 (s, 1H), 7. 94 (brs, 4H), 12. 04 (brs, 1H)

## 合成例 2 6

4 - { 2 - [ 5 - ( 5 - フルオロ - 7 - n - プロピルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

0.95 (t, 3H, J=7.2Hz), 1.74 (q, 2H, J=7.2Hz), 2.86 (t, 2H, J=7.2Hz),

6.73 (dd, 1H, J=2.0, 3.6Hz), 6.84 (dd, 1H, J=2.4, 3.6Hz),

6.93 (dd, 1H, J=2.0, 10.4Hz), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.90-7.96 (brs, 4H),

12.00 (s, 1H)

## 合成例 27

### 4-[2-[5-(4,7-ジフルオロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]安息香酸

2,5-ジフルオロフェノール10gをジメチルホルムアルデヒド120mlに溶解し、室温で炭酸カリウム21g、臭化アリル8.57mlを順次加えた後、80℃で1時間撹拌した。反応溶液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残査をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；5%酢酸エチル／n-ヘキサン）に付し、2,5-ジフルオロフェノール アリル エーテル13gを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 4.58 (d, 2H, J=5.2Hz), 5.33 (dd, 1H, J=2.4, 8.4Hz), 5.44 (dd, 1H, d, J=2.4, 17.2Hz), 5.98-6.10 (m, 1H), 6.55-6.60 (m, 1H), 6.70 (ddd, 1H, J=3.2, 6.8, 10.0Hz), 7.01 (ddd, 1H, J=5.2, 8.8, 10.0Hz)

2,5-ジフルオロフェノール アリル エーテル13gをN,N-ジメチルアニリン90mlに溶解し、窒素気流下170℃で5時間撹拌した。反応溶液を10%塩化水素水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残査をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；7%酢酸エチル／n-ヘキサン）に付し、2-アリル-3,6-ジフルオロフェノール7.8gを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 3.44 (dd, 2H, J=1.2, 6.0Hz), 5.05-5.09 (m, 1H), 5.26-5.28 (m, 1H), 5.90-5.99 (m, 1H), 6.56 (dt, 1H, J=4.4, 9.2Hz), 6.91 (dt, 1H, J=5.2, 9.2Hz)

2-アリル-3,6-ジフルオロフェノール7.0gをジクロロメタン100mlに溶解

し窒素気流下0℃で3-クロロ過安息香酸を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えた後ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮して7.2gのエポキシドを粗生成物として得た。このエポキシド7.2gをジメチルスルホキシド30mlおよび水10mlに溶解し室温で水酸化カリウムを加え4時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残査をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；20%酢酸エチル／n-ヘキサン）に付し、フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルベンゾフラン1.2gを無色油状物として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 3.25 (dd, 1H, J=6.7, 16Hz), 3.33 (dd, 1H, J=8.0, 16.0Hz), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 1H), 5.04-5.13 (m, 1H), 6.49 (ddd, 1H, J=2.8, 10.0, 11.2Hz), 6.87 (dt, 1H, J=4.4, 10.0Hz)

4, 7-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルベンゾフラン1.2gをピリジン6mlに溶解し窒素気流下0℃で無水酢酸0.73mlを加えた後、室温で17時間攪拌した。反応溶液を10%塩化水素水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残査をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；5%酢酸エチル／n-ヘキサン）に付し、2-アセトキシメチル-4, 7-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン750mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 2.17 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H, J=7.2, 15.6Hz), 3.39 (dd, 1H, J=10.0, 15.6Hz), 4.28 (dd, 1H, J=6.4, 12Hz), 4.36 (dd, 1H, J=3.6, 12Hz), 5.13-5.20 (m, 1H), 6.51 (ddd, 1H, J=2.8, 10.0, 10.8Hz), 6.89 (dt, 1H, J=4.4, 10.0Hz)

2-アセトキシメチル-4, 7-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン750mgを四塩化炭素15mlに溶解し室温でN-ブromoコハク酸イミド582mg、アソジイソプロピルニトリル10mgを順次加えた後1時間加熱還流した。反応液をガラスフィルターを通して濾過後、濾液を濃縮して得られる油状物に酢酸エチルを加え

有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮して800mgのプロミドを粗生成物として得た。このプロミドをtert-ブチルアルコール6mlに溶解し、窒素気流下室温でカリウム tert-ブトキシド (1.0Mのtert-ブチルアルコール溶液) 3.3mlを加え室温で2時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残査をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒; 10% 酢酸エチル/n-ヘキサン) に付し、2-アセトキシメチル-4, 7-ジフルオロベンゾフラン252mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ; 2.14 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.84 (dt, 1H,  $J=3.2, 8.8\text{Hz}$ ), 6.89 (d, 1H,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.98 (ddd, 1H,  $J=4.0, 8.8\text{Hz}$ )

2-アセトキシメチル-4, 7-ジフルオロベンゾフラン252mgをメタノール5mlに溶解し室温で炭酸カリウム455mgを加え、同温で2時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残査をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒; 5% 酢酸エチル/n-ヘキサン) に付し、4, 7-ジフルオロ-2-ヒドロキシベンゾフラン161mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ; 4.80 (d, 2H,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.80 (d, 1H,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.83 (dt, 1H,  $J=2.8, 8.4\text{Hz}$ ), 6.95 (ddd, 1H,  $J=4.0, 8.4, 10.0\text{Hz}$ )

ジメチルスルホキシド0.42mlおよびジクロロメタン7mlに、 $-78^\circ\text{C}$ でオキサリルクロリド0.26mlを加え3分間同温で攪拌した。これに4, 7-ジフルオロ-2-ヒドロキシベンゾフラン272mgを同温で加え40分間攪拌した。反応液にトリエチルアミン1.2mlを加えた後室温まで昇温させ、さらに室温で30分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残査をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒; 5% 酢酸エチル/n-ヘキサン) に付し、4, 7-ジフルオロベンゾフラン-2-カルバアルデヒド169mgを無色固体として得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ; 6.96 (dt, 1H,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.21 (ddd, 1H,  $J=4.0, 8.8, 9.6\text{Hz}$ ), 7.66 (d, 1H,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 9.92 (s, 1H)

このアルデヒド体を用い、実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ; 6.82 (dd, 1H,  $J=2.4, 3.6\text{Hz}$ ), 6.86 (dd, 1H,  $J=2.4, 3.6\text{Hz}$ ), 7.08 (dd, 1H,  $J=3.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.19 (dd, 1H,  $J=3.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.42 (d, 1H,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.92 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.96 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 12.08 (s, 1H)

#### 合成例 28

4-(2-[5-(5-クロロ-7-イソプロベニルベンゾフラン-2-イル)ピロリル])安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;  
2.25 (s, 3H), 5.48 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.23 (m, 2H),  
7.67 (m, 1H), 7.88 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.94 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 11.96 (s, 1H),  
12.87 (brs, 1H)

#### 合成例 29

4-(2-[5-(5-クロロ-7-イソプロピルベンゾフラン-2-イル)ピロリル])安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;  
1.34 (d, 6H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.44 (quint, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.75 (m, 1H), 6.84 (m, 1H),  
7.12 (m, 1H), 7.18 (d, 1H,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 7.54 (dd, 1H,  $J=1.2, 2.0\text{Hz}$ ),  
7.89 (d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.94 (d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 11.91 (s, 1H), 12.88 (brs, 1H)

#### 合成例 30

4-(2-[5-(5-メチル-7-n-プロピルベンゾフラン-2-イル)ピロリル])安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

0.94 (t, 3H, J=7.2Hz), 1.74 (sext, 2H, J=7.2Hz), 2.34 (s, 3H),  
2.82 (t, 2H, J=7.2Hz), 6.68 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.11 (s, 1H),  
7.22 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.81 (s, 1H),  
12.86 (brs, 1H)

### 合成例 3 1

4 - [ 2 - [ 5 - ( 5 - メチル - 7 - イソプロペニルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロ  
リル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.26 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 5.40 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.83 (m, 1H),  
7.08 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz),  
7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.84 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

### 合成例 3 2

4 - [ 2 - [ 5 - ( 5 - メチル - 7 - イソプロピルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロ  
リル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.34 (d, 6H, J=6.8Hz), 2.35 (s, 3H), 3.40 (quint, 1H, J=6.8Hz),  
6.68 (dd, 1H, J=2.4, 3.6Hz), 6.82 (dd, 1H, J=2.4, 3.6Hz), 6.92 (s, 1H),  
7.10 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.8Hz),  
11.79 (s, 1H), 12.82 (brs, 1H)

### 合成例 3 3

4 - [ 2 - [ 5 - ( 5 - メチル - 7 - エチルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] ] 安  
息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 30 (t, 3H, J=7.6Hz), 2. 35 (s, 3H), 2. 87 (q, 2H, J=7.6Hz), 6. 69 (m, 1H),  
6. 83 (m, 1H), 6. 90 (s, 1H), 7. 11 (s, 1H), 7. 22 (s, 1H), 7. 88 (d, 2H, J=7.6Hz),  
7. 94 (d, 2H, J=7.6Hz), 11. 81 (s, 1H), 12. 84 (brs, 1H)

#### 合成例 3 4

4 - [ 2 - [ 5 - ( 4 - メチル - 7 - イソプロピルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 33 (d, 6H, J=6.8Hz), 2. 44 (s, 3H), 3. 41 (quint, 1H, J=6.8Hz), 6. 70 (m, 1H),  
6. 84 (m, 1H), 6. 95 (d, 1H, J=7.6Hz), 7. 00 (d, 1H, J=7.6Hz), 7. 22 (s, 1H),  
7. 88 (d, 2H, J=7.6Hz), 7. 94 (d, 2H, J=7.6Hz), 11. 80 (s, 1H), 12. 84 (brs, 1H)

#### 合成例 3 5

4 - [ 2 - [ 5 - ( 5 - メトキシ - 7 - エチルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 30 (t, 3H, J=7.6Hz), 2. 87 (q, 1H, J=7.6Hz), 3. 77 (s, 3H), 6. 69 (m, 2H),  
6. 83 (dd, 1H, J=2.4, 3.6Hz), 6. 97 (d, 1H, J=2.4Hz), 7. 12 (s, 1H),  
7. 88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7. 94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11. 80 (s, 1H), 12. 83 (brs, 1H)

#### 合成例 3 6

4 - [ 2 - [ 5 - ( 5 - メトキシ - 7 - n - プロピルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

0. 94 (t, 3H, J=7.2Hz), 1. 74 (sext, 2H, J=7.6Hz), 2. 82 (t, 2H, J=7.6Hz),

3.76 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.98 (s, 1H),  
7.12 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.4Hz),  
11.80 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

## 合成例 37

4-[2-[5-(4-メトキシ-7-エチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]  
安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.28 (t, 3H, J=7.6Hz), 2.84 (q, 2H, J=7.6Hz), 3.87 (s, 3H), 6.68 (s, 1H),  
6.69 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.82 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.23 (s, 1H),  
7.87 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.0Hz), 11.73 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H)

## 合成例 38

4-[2-[5-(4-メトキシ-7-n-プロピルベンゾフラン-2-イル)ピロ  
リル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

0.93 (t, 3H, J=7.6Hz), 1.70 (m, 2H), 2.79 (t, 2H, J=7.6Hz), 3.88 (s, 3H),  
6.68 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.23 (s, 1H),  
7.87 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.93 (d, 2H, J=8.0Hz), 11.73 (s, 1H), 12.68 (brs, 1H)

## 合成例 39

4-[2-[5-(インドノ[4,5-b]フラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.14 (quint, 2H, J=7.2Hz), 2.97 (t, 2H, J=7.2Hz), 3.10 (t, 2H, J=7.2Hz),  
6.68 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.17 (s, 1H),  
7.39 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.88 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.94 (d, 2H, J=7.6Hz),

11.81 (s, 1H), 12.82 (brs, 1H)

#### 合成例 40

4-[2-[5-(6,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.30 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 6.69-6.72 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H),

7.02 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.11 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz),

7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.78 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H)

#### 合成例 41

4-[2-[5-(7-フェノキシベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6.56-6.59 (m, 1H), 6.79-6.84 (m, 2H), 7.07-7.21 (m, 4H), 7.25 (s, 1H),

7.37-7.44 (m, 3H), 7.87 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.93 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.91 (s, 1H),

12.82 (brs, 1H)

#### 合成例 42

4-[2-[5-(4-フルオロ-7-クロロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]

安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6.79-6.82 (m, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 7.14 (t, 1H, J=8.8Hz),

7.37 (dd, 1H, J=4.4, 8.4Hz), 7.38 (s, 1H), 7.90 (d, 2H, J=8.4Hz),

7.96 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.97 (d, 1H), 12.86 (brs, 1H)

#### 合成例 43

4-[2-[5-(5-フルオロ-7-クロロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]

安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;

6.76-6.80 (m, 1H), 6.84-6.88 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ),  
7.51 (dd, 1H,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 7.90 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.96 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
12.00 (s, 1H), 12.86 (brs, 1H)

合成例 4 4

4-[2-[5-(7-トリフルオロメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;

6.72-6.75 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40 (t, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ),  
7.56 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.89 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.96 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
11.98 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

合成例 4 5

4-[2-[5-(5, 7-ジクロロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;

6.76-6.81 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.46 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ),  
7.76 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.89 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.95 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
12.00 (brs, 1H)

合成例 4 6

4-[2-[5-(4, 7-ジクロロ-3-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;

2.56 (s, 3H), 6.69-6.73 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 7.30 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ),

7.39 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.94 (s, 4H), 11.97 (brs, 1H), 12.82 (brs, 1H)

合成例 47

4-[2-[5-(3,4,7-トリメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.50 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 6.57 (brs, 1H), 6.82-6.88 (m, 2H),

6.94 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.90 (s, 4H), 11.70 (brs, 1H), 12.80 (brs, 1H)

合成例 48

4-[2-[5-(7-イソプロピルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.36 (d, 6H, J=7.6Hz), 3.45 (quint, 1H, J=7.6Hz), 6.70-6.73 (m, 1H),

6.83-6.86 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J=7.6Hz),

7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.95 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.83 (s, 1H), 12.82 (brs, 1H)

合成例 49

4-[2-[5-(4,6-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.35 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 6.65-6.68 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 6.87 (brs, 1H),

7.16-7.21 (m, 2H), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.93 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.82 (s, 1H),

12.79 (brs, 1H)

合成例 50

4-[2-[5-(5,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.32 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 6.68-6.71 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H),  
 6.88 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.10 (s, 1H), 7.20 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.86 (d, 2H, J=8.4Hz),  
 7.93 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.78 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H)

#### 合成例 5 1

4-[2-[5-(4-メトキシ-7-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]

#### 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.41 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.66-6.70 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 1H),  
 6.99 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.24 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.4Hz),  
 11.75 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H)

#### 合成例 5 2

4-[2-[5-(7-エトキシベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.40 (t, 3H, J=7.6Hz), 4.25 (q, 2H, J=7.6Hz), 6.68-6.71 (m, 1H),  
 6.81-6.84 (m, 1H), 6.87 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.12 (t, 1H, J=7.6Hz),  
 7.16-7.19 (m, 2H), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.87 (s, 1H),  
 12.78 (brs, 1H)

#### 合成例 5 3

4-[2-[5-(7-クロロ-4-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安

#### 息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6.73-6.76 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.05 (d, 1H, J=8.0Hz),  
 7.22 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.33 (s, 1H), 7.90 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.95 (d, 2H, J=8.4Hz),



11.93 (s, 1H), 12.88 (brs, 1H)

合成例 5 4

4-[2-[5-(7-メトキシベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

3.93 (s, 3H), 6.68-6.71 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 6.88 (dd, 1H, J=1.2, 8.0Hz),

7.14 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.18 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H, J=1.2, 8.0Hz),

7.89 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.87 (s, 1H), 12.84 (brs, 1H)

合成例 5 5

4-[2-[5-(7-エチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.30 (t, 3H, J=7.6Hz), 2.90 (q, 2H, J=7.6Hz), 6.70-6.73 (m, 1H),

6.82-6.85 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H, J=0.8, 8.0Hz), 7.14 (t, 1H, J=8.0Hz),

7.44 (dd, 1H, J=0.8, 8.0Hz), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.4Hz),

11.82 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

合成例 5 6

4-[2-[5-(7-フェニルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6.68-6.71 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.32 (t, 1H, J=7.6Hz),

7.40-7.48 (m, 2H), 7.56 (t, 2H, J=7.6Hz), 7.63 (d, 1H, J=7.6Hz),

7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.92-7.98 (m, 4H), 11.90 (s, 1H), 12.84 (brs, 1H)

合成例 5 7

4-[2-[5-(7-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.52 (s, 3H), 6.71-6.74 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, J=7.2Hz),  
7.12 (t, 1H, J=7.2Hz), 7.18 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz),  
7.95 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.83 (s, 1H), 12.82 (brs, 1H)

#### 合成例 5 8

4-[2-[5-(4,5-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.34 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.70 (dd, 1H, J=2.4, 3.6Hz),  
6.83 (dd, 1H, J=2.4, 3.6Hz), 7.11 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.87-7.95 (m, 4H),  
11.80 (s, 1H), 12.79 (s, 1H)

#### 合成例 5 9

4-[2-[5-(4-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.51 (s, 3H), 6.72-6.73 (m, 1H), 6.84-6.85 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, J=7.2Hz),  
7.12 (dd, 1H, J=5.2, 5.2Hz), 7.10 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, J=7.6Hz),  
7.89 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.95 (d, 2H, J=8.4Hz)

#### 合成例 6 0

4-[2-[5-(4-クロロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6.78-6.80 (m, 1H), 6.86-6.87 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.57 (d, 1H, J=8.0Hz),  
7.92 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.95 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.97 (s, 1H), 12.87 (brs, 1H)

#### 合成例 6 1

4-[2-[5-(5-クロロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6.74-6.75 (m, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz),

7.58 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.73 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.87 (brd, 2H, J=8.4Hz),

7.94 (brd, 2H, J=8.4Hz)

合成例 6 2

4-[2-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)フリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.46 (s, 6H), 6.97 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.04 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.11 (d, 1H, J=4.0Hz),

7.35 (d, 1H, J=4.0Hz), 7.40 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.01 (d, 2H, J=8.4Hz)

合成例 6 3

4-[2-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)チェニル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.42 (s, 6H), 6.96 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.02 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.38 (s, 1H),

7.68 (d, 1H, J=4.0Hz), 7.76 (d, 1H, J=4.0Hz), 7.85 (d, 2H, J=7.6Hz),

7.98 (d, 2H, J=7.6Hz)

合成例 6 4

4-[2-[5-(4,7-ジクロロベンゾフラン-2-イル)フリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

7.30 (d, 1H, J=3.6Hz), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.47 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.52 (s, 1H),

7.97-8.03 (m, 4H)

合成例 6 5

4-[2-[5-(4,7-ジクロロベンゾフラン-2-イル)チェニル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;

7.39 (d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.45 (d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.55 (s, 1H), 7.80 (d, 1H,  $J=4.4\text{Hz}$ ),  
7.84-7.90 (m, 3H), 7.98 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ )

合成例 6 6

5 - { 2 - [ 5 - ( 4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] } チオフェ  
ン - 2 - カルボン酸

合成例 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;

2.43 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 6.62-6.65 (m, 1H), 6.66-6.69 (m, 1H),  
6.92 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.96 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.19 (s, 1H), 7.45 (d, 1H,  $J=3.6\text{Hz}$ ),  
7.67 (d, 1H,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 11.96 (brs, 1H), 12.97 (brs, 1H)

合成例 6 7

4 - { 2 - [ 5 - ( 2 , 3 , 4 , 7 - テトラメチルベンゾフラン - 5 - イル ) ピロリ  
ル ] } 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;

2.28 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 6.16 (brs, 1H),  
6.75 (brs, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.80 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.86 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
11.36 (brs, 1H), 12.69 (brs, 1H)

合成例 6 8

4 - { 2 - [ 5 - ( 2 , 3 - ジメチルベンゾフラン - 5 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;

2.18 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.59 (brs, 1H), 6.73 (brs, 1H), 7.42 (d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ),  
7.61 (dd, 1H,  $J=2.0, 8.2\text{Hz}$ ), 7.82-7.94 (m, 5H), 11.36 (brs, 1H), 12.76 (brs, 1H)

## 合成例 6 9

4 - [ 2 - [ 5 - ( 7 - クロロベンゾチオフエン - 2 - イル ) ピロリル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6. 65-6. 68 (m, 1H) , 6. 80-6. 83 (m, 1H) , 7. 38-7. 42 (m, 2H) , 7. 76-7. 82 (m, 1H) ,  
7. 80 (s, 1H) , 7. 89 (d, 2H, J=8. 4Hz) , 7. 94 (d, 2H, J=8. 4Hz) , 11. 87 (s, 1H) ,  
12. 82 (brs, 1H)

## 合成例 7 0

4 - [ 2 - [ 5 - ( 5 , 7 - ジメチルベンゾチオフエン - 2 - イル ) ピロリル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 36 (s, 3H) , 2. 42 (s, 3H) , 6. 54-6. 56 (m, 1H) , 6. 77-6. 79 (m, 1H) , 6. 96 (s, 1H) ,  
7. 43 (s, 1H) , 7. 71 (s, 1H) , 7. 88 (d, 2H, J=8. 4Hz) , 7. 93 (d, 2H, J=8. 4Hz) ,  
11. 76 (s, 1H) , 12. 76 (brs, 1H)

## 合成例 7 1

4 - [ 2 - [ 5 - ( 7 - n - プロピルベンゾチオフエン - 2 - イル ) ピロリル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

0. 96 (t, 3H, J=7. 2Hz) , 1. 75 (sext, 2H, J=7. 2Hz) , 2. 78 (t, 2H, J=7. 2Hz) ,  
6. 56-6. 59 (m, 1H) , 6. 78-6. 81 (m, 1H) , 7. 13 (d, 1H, J=7. 2Hz) ,  
7. 30 (t, 1H, J=7. 2Hz) , 7. 63 (d, 1H, J=7. 2Hz) , 7. 78 (s, 1H) , 7. 89 (d, 2H, J=8. 4Hz) ,  
7. 93 (d, 2H, J=8. 4Hz) , 11. 77 (s, 1H) , 12. 78 (brs, 1H)

## 合成例 7 2

4 - [ 2 - [ 5 - ( 5 - フルオロ - 7 - メチルベンゾチオフエン - 2 - イル ) ピロリル ] ] 安息香酸

ル)]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

3.32 (s, 3H), 6.59-6.62 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H, J=2.4, 9.0Hz),  
7.48 (dd, 1H, J=2.4, 9.0Hz), 7.77 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz),  
7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.85 (s, 1H), 12.78 (brs, 1H)

## 合成例 7 3

4-[2-[5-(5-クロロ-7-メチルベンゾチオフエン-2-イル)ピロリル)]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

3.30 (s, 3H), 6.60-6.62 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 7.19 (d, 1H, J=1.6Hz),  
7.73 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.75 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.4Hz),  
11.86 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H)

## 合成例 7 4

4-[2-[5-(7-エチルベンゾチオフエン-2-イル)ピロリル)]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.32 (t, 3H, J=7.6Hz), 2.82 (q, 2H, J=7.6Hz), 6.57-6.59 (m, 1H),  
6.78-6.81 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.31 (t, 1H, J=7.6Hz),  
7.64 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.79 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.4Hz),  
11.78 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

## 合成例 7 5

4-[2-[5-(7-クロロ-4-メチルベンゾチオフエン-2-イル)ピロリル)]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.56 (s, 3H), 6.65-6.67 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, J=7.6Hz),  
7.29 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.93 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J=8.4Hz),  
11.83 (s, 1H), 12.82 (brs, 1H)

合成例 7 6

4-[2-[5-(7-イソプロピルベンゾチオフエン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.33 (d, 6H, J=7.6Hz), 3.10 (quint, 1H, J=7.6Hz), 6.56-6.59 (m, 1H),  
6.78-6.81 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.33 (t, 1H, J=7.6Hz),  
7.63 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.78 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.4Hz),  
11.78 (s, 1H), 12.82 (brs, 1H)

合成例 7 7

4-[2-[5-(4, 7-ジメチルベンゾチオフエン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.42 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 6.56-6.59 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H),  
7.02 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.08 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.89 (s, 1H), 7.90 (d, 2H, J=8.4Hz),  
7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.76 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

合成例 7 8

4-[2-[5-(4, 7-ジクロロベンゾチオフエン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6.73-6.76 (m, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, J=8.0Hz),  
7.49 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.91 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.96 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.98 (s, 1H),  
11.98 (s, 1H), 12.86 (brs, 1H)

## 合成例 79

4-(2-[5-(3,4,7-トリメチルベンゾチオフェン-2-イル)ピロリル])安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.40 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 6.38-6.41 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H),  
6.94-7.10 (m, 2H), 7.78-7.96 (m, 4H), 11.65 (s, 1H)

## 合成例 80

4-(2-[5-(8-メトキシメチルナフタレン-2-イル)ピロリル])安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

3.41 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.40 (t, 1H, J=7.6Hz),  
7.50 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.81 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.90-7.97 (m, 6H), 8.34 (s, 1H),  
11.63 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

## 合成例 81

4-(2-[5-(8-エトキシナフタレン-2-イル)ピロリル])安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.51 (t, 3H, J=6.8Hz), 4.26 (q, 2H, J=6.8Hz), 6.73 (m, 1H), 6.83 (m, 1H),  
6.95 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.34 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.0Hz),  
7.86 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.92-7.95 (m, 5H), 8.48 (s, 1H), 11.70 (s, 1H)

## 合成例 82

4-(2-[5-(8-イソプロポキシナフタレン-2-イル)ピロリル])安息香酸



合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 43 (d, 6H, J=6.0Hz), 4. 82 (quint, 1H, J=6.0Hz), 6. 71 (m, 1H), 6. 82 (m, 1H),  
7. 33 (t, 1H, J=8.0Hz), 7. 39 (d, 1H, J=7.6Hz), 7. 85 (d, 1H, J=8.8Hz),  
7. 93 (m, 5H), 8. 44 (s, 1H), 11. 70 (s, 1H)

#### 合成例 8 3

4 - [ 2 - [ 5 - ( 8 - メトキシナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

4. 01 (s, 3H), 6. 76 (m, 1H), 6. 82 (m, 1H), 6. 97 (d, 1H, J=7.6Hz),  
7. 36 (t, 1H, J=8.0Hz), 7. 42 (d, 1H, J=8.0Hz), 7. 85 (d, 1H, J=8.8Hz),  
7. 90-7. 96 (m, 5H), 8. 55 (s, 1H), 11. 69 (s, 1H)

#### 合成例 8 4

4 - [ 2 - [ 5 - ( 8 - ( 2 - フリル ) ナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6. 72 (dd, 1H, J=2.0, 3.6Hz), 6. 75 (dd, 1H, J=1.6, 3.2Hz),  
6. 83 (dd, 1H, J=2.0, 3.6Hz), 7. 05 (d, 1H, J=3.2Hz), 7. 50 (t, 1H, J=8.0Hz),  
7. 74 (dd, 1H, J=1.2, 7.2Hz), 7. 88-7. 94 (m, 5H), 8. 01 (s, 2H), 8. 62 (s, 1H),  
11. 70 (s, 1H)

#### 合成例 8 5

4 - [ 2 - [ 5 - ( 7 - ヒドロキシ - 8 - イソプロベニルナフタレン - 2 - イル ) ピ  
ロリル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 10 (s, 3H), 4. 89 (m, 1H), 5. 49 (m, 1H), 6. 61 (dd, 1H, J=2.4, 4.0Hz),

6.79 (dd, 1H,  $J=2.4, 3.6$ Hz), 7.09 (dd, 1H,  $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.64 (d, 1H,  $J=9.2$ Hz),  
7.71 (d, 1H,  $J=8.8$ Hz), 7.89 (d, 2H,  $J=8.4$ Hz), 7.92 (d, 2H,  $J=8.4$ Hz), 8.01 (s, 1H),  
9.40 (s, 1H), 11.66 (s, 1H)

#### 合成例 8 6

4-[2-[5-(8-(1-メトキシエチル)ナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;

1.50 (d, 3H,  $J=6.0$ Hz), 3.24 (s, 3H), 5.32 (q, 1H,  $J=6.4$ Hz), 6.82 (s, 2H),  
7.45 (t, 1H,  $J=7.6$ Hz), 7.53 (d, 1H,  $J=6.8$ Hz), 7.78 (d, 1H,  $J=7.6$ Hz),  
7.89-7.97 (m, 6H), 8.41 (s, 1H), 11.58 (s, 1H)

#### 合成例 8 7

4-[2-[5-(8-(2-チエニル)ナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;

6.62 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.49 (t, 1H,  $J=7.6$ Hz),  
7.57 (d, 1H,  $J=7.2$ Hz), 7.73 (m, 1H), 7.85-7.94 (m, 5H), 8.03 (s, 2H), 8.47 (s, 1H),  
11.66 (s, 1H)

#### 合成例 8 8

4-[2-[5-(5-メトキシ-8-イソプロベニルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;

2.20 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.04 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.81 (m, 1H),  
6.87 (d, 1H,  $J=8.0$ Hz), 7.24 (d, 1H,  $J=8.0$ Hz), 7.88-7.96 (m, 5H), 8.19 (m, 2H),  
11.66 (s, 1H)

## 合成例 89

4-[2-[5-(5-メトキシ-8-イソプロピルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 33 (d, 6H, J=6.8Hz), 3. 85 (quint, 1H, J=6.8Hz), 3. 93 (s, 3H), 6. 82 (s, 2H),

6. 86 (d, 1H, J=8.0Hz), 7. 32 (d, 1H, J=8.0Hz), 7. 86-7. 96 (m, 5H),

8. 16 (d, 1H, J=8.4Hz), 8. 41 (s, 1H), 11. 62 (s, 1H)

## 合成例 90

4-[2-[5-(5-メトキシ-8-エチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 31 (t, 3H, J=7.2Hz), 3. 09 (q, 2H, J=7.2Hz), 3. 93 (s, 3H), 6. 80-6. 84 (m, 3H),

7. 25 (d, 1H, J=8.0Hz), 7. 88-7. 96 (m, 5H), 8. 15 (d, 1H, J=8.8Hz), 8. 33 (s, 1H)

## 合成例 91

4-[2-[5-(5-メトキシ-8-メチルナフタレン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 63 (s, 3H), 3. 92 (s, 3H), 6. 77-6. 82 (m, 3H), 7. 24 (d, 1H, J=8.0Hz),

7. 86-7. 95 (m, 5H), 8. 13 (d, 1H, J=8.8Hz), 8. 28 (s, 1H), 11. 62 (s, 1H)

## 合成例 92

4-[2-[5-(7-クロロ-5-メトキシベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

3. 80 (s, 3H), 6. 72-6. 75 (m, 1H), 6. 84-6. 86 (m, 1H), 6. 95 (d, 1H, J=2. 0Hz),  
7. 18 (d, 1H, J=2. 4Hz), 7. 22 (s, 1H), 7. 89 (d, 2H, J=8. 4Hz), 7. 95 (d, 2H, J=8. 4Hz),  
11. 94 (brs, 1H)

合成例 9 3

4-12-[5-(7-クロロ-5-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 37 (s, 3H), 6. 71-6. 75 (m, 1H), 6. 83-6. 87 (m, 1H), 7. 17 (d, 1H, J=0. 4Hz),  
7. 21 (s, 1H), 7. 40 (d, 1H, J=0. 4Hz), 7. 89 (d, 2H, J=8. 4Hz), 7. 95 (d, 2H, J=8. 8Hz),  
11. 93 (brs, 1H)

合成例 9 4

4-12-[5-(7-クロロ-5-エチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 22 (d, 3H, J=7. 5Hz), 2. 67 (q, 2H, J=7. 5Hz), 6. 73 (dd, 1H, J=2. 4, 3. 6Hz),  
6. 85 (dd, 1H, J=2. 8, 3. 2Hz), 7. 18-7. 19 (m, 1H), 7. 23 (s, 1H), 7. 43-7. 44 (m, 1H),  
7. 89 (d, 2H, J=8. 4Hz), 7. 95 (d, 2H, J=8. 8Hz), 11. 93 (brs, 1H)

合成例 9 5

4-12-[5-(7-クロロ-4, 5-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 29 (s, 3H), 2. 36 (s, 3H), 6. 70-6. 74 (m, 1H), 6. 82-6. 86 (m, 1H), 7. 15 (s, 1H),

7.31 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.95 (d, 2H, J=7.6Hz), 11.91 (brs, 1H)

合成例 9 6

4 - { 2 - { 5 - ( 5 - エチル - 7 - メチルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル } } 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.21 (t, 3H, J=7.6Hz), 6.63 (q, 2H, J=7.6Hz), 6.67-6.72 (m, 1H),

6.80-6.85 (m, 1H), 6.88-6.93 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H),

7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.80 (brs, 1H)

合成例 9 7

4 - { 2 - { 5 - ( 7 - クロロ - 5 - イソプロベニルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル } } 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.16 (s, 3H), 5.13-5.14 (m, 1H), 5.47-5.48 (m, 1H), 6.74-6.78 (m, 1H),

6.84-6.88 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.73 (d, 1H, J=1.6Hz),

7.90 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.95 (d, 2H, J=8.8Hz), 11.97 (brs, 1H)

合成例 9 8

4 - { 2 - { 5 - ( 5 , 7 - ジクロロ - 3 - メチルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル } } 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.35 (s, 3H), 6.66-6.70 (m, 1H), 6.80-6.84 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H),

7.68-7.72 (m, 1H), 7.80-7.90 (m, 4H), 11.84 (brs, 1H)

合成例 9 9

4 - { 2 - { 5 - ( 7 - クロロ - 4 - エチルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル } } 安

息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 28 (t, 3H, J=7. 6Hz) , 2. 83 (q, 2H, J=7. 6Hz) , 6. 74-6. 76 (m, 1H) ,  
6. 84-6. 87 (m, 2H) , 7. 07 (d, 1H, J=8. 0Hz) , 7. 25 (d, 1H, J=8. 0Hz) , 7. 37 (s, 1H) ,  
7. 90 (d, 2H, J=8. 4Hz) , 7. 95 (d, 2H, J=8. 4Hz) , 11. 91 (brs, 1H)

## 合成例 1 0 0

4 - [ 2 - [ 5 - ( 4 , 5 , 7 - トリメチルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] ] 安

息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 26 (s, 3H) , 2. 35 (s, 3H) , 2. 43 (s, 3H) , 6. 67-6. 71 (m, 1H) , 6. 81-6. 85 (m, 1H) ,  
6. 87 (s, 1H) , 7. 21 (s, 1H) , 7. 88 (d, 2H, J=8. 4Hz) , 7. 94 (d, 2H, J=8. 0Hz) ,  
11. 78 (brs, 1H)

## 合成例 1 0 1

4 - [ 2 - [ 5 - ( 6 - クロロ - 7 - n - プロピルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリ

ル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

0. 96 (t, 3H, J=7. 6Hz) , 1. 64-1. 76 (m, 2H) , 2. 95-3. 03 (m, 2H) , 6. 73-6. 76 (m, 1H) ,  
6. 83-6. 87 (m, 1H) , 7. 19 (s, 1H) , 7. 26 (d, 1H, J=8. 8Hz) , 7. 47 (d, 1H, J=8. 8Hz) ,  
7. 89 (d, 2H, J=8. 0Hz) , 7. 96 (d, 2H, J=8. 4Hz) , 11. 87 (brs, 1H)

## 合成例 1 0 2

4 - [ 2 - [ 5 - ( 4 - クロロ - 7 - n - ブチルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリ

ル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

0.92 (t, 3H, J=7.6Hz), 1.29-1.38 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 2H),  
6.75-6.79 (m, 1H), 6.83-6.87 (m, 2H), 7.08 (d, 1H, J=7.7Hz),  
7.22 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.28 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.96 (d, 2H, J=8.8Hz),  
11.90 (brs, 1H)

#### 合成例 103

4-[2-[5-(3,5-ジクロロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.53 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 6.93 (dd, 1H, J=2.4, 4.0Hz),  
7.01 (dd, 1H, J=2.4, 4.0Hz), 7.27 (s, 1H), 7.95 (s, 4H), 11.94 (brs, 1H)

#### 合成例 104

4-[2-[5-(3-クロロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

(A) 4-[2-[5-(3-クロロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸メチル

4-[2-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸メチル0.30gをN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、N-クロロスクシンイミド0.13gを加え室温で14時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル30mlを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた固体をメタノールで洗浄して、0.12gの標記化合物を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 2.50 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.77-6.80 (m, 1H),  
6.91 (d, 1H, J=7.6Hz), 6.98 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.63 (d, 2H, J=8.4Hz),

8.08 (d, 2H, J=8.4Hz), 9.23 (brs, 1H)

(B) 4-[2-[5-(3-クロロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 の (D) と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.52 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 6.90-6.93 (m, 1H), 6.95-6.99 (m, 2H),

7.04-7.08 (m, 1H), 7.95 (s, 4H), 11.89 (brs, 1H)

合成例 105

4-[2-[5-(4,7-ジエチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.27 (t, 3H, J=7.6Hz), 1.30 (t, 3H, J=7.6Hz), 2.81 (q, 2H, J=7.6Hz),

2.88 (q, 2H, J=7.6Hz), 6.70 (dd, 1H, J=2.4, 4.0Hz), 6.83 (dd, 1H, J=2.8, 3.6Hz),

6.96 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.01 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.27 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz),

7.94 (d, 2H, J=8.8Hz), 11.78 (brs, 1H)

合成例 106

4-[2-[5-(5-クロロ-7-フルオロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]

安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6.75-6.84 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H, J=2.4, 8.8Hz),

7.60 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.85 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 12.00 (s, 1H)

合成例 107

4-[2-[5-(7-エチニルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;



4.55 (s, 1H), 6.73 (dd, 1H, J=2.4, 4.0Hz), 6.85 (dd, 1H, J=2.4, 4.0Hz),  
7.23 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.26 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H, J=4.2, 8.0Hz),  
7.69 (dd, 1H, J=1.2, 8.0Hz), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.95 (d, 2H, J=8.4Hz),  
11.94 (brs, 1H)

## 合成例 108

4-[2-[5-(7-(2-メトキシエチル)ベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]

安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

3.14 (t, 2H, J=7.2Hz), 3.27 (s, 3H), 3.70 (t, 2H, J=7.2Hz),  
6.73 (dd, 1H, J=2.4, 3.6Hz), 6.84 (dd, 1H, J=2.4, 3.6Hz), 7.11-7.16 (m, 2H),  
7.18 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H, J=2.0, 6.8Hz), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz),  
7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.85 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

## 合成例 109

4-[2-[5-(5-フルオロ-7-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]

安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.43 (s, 3H), 6.75 (brs, 1H), 6.85 (brs, 1H), 6.93 (d, 1H, J=10.0Hz), 7.19 (s, 1H),  
7.26 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.89 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.95 (d, 2H, J=8.0Hz), 11.90 (s, 1H)

## 合成例 110

4-[2-[5-(4-フルオロ-7-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]

安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.42 (s, 3H), 6.72 (brs, 1H), 6.84 (brs, 1H), 7.06 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.19 (s, 1H),

7.44 (dd, 1H, J=6.0, 8.0Hz), 7.88 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.0Hz),  
11.85 (brs, 1H)

#### 合成例 1 1 1

4-[2-[5-(7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]

#### 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6.78 (dd, 1H, J=2.4, 3.6Hz), 6.87 (dd, 1H, J=2.4, 3.6Hz), 7.09 (t, 1H, J=9.2Hz),  
7.48 (dd, 1H, J=4.8, 8.4Hz), 7.49 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J=8.8Hz),  
7.96 (d, 2H, J=8.8Hz), 12.20 (brs, 1H)

#### 合成例 1 1 2

2-[2-[5-(4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]ピリジン

#### -5-カルボン酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.44 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.72-6.76 (m, 1H), 6.92 (d, 1H, J=8.0Hz),  
6.96 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J=7.6Hz),  
8.20 (dd, 1H, J=2.4, 7.6Hz), 9.02 (d, 1H, J=2.4Hz), 12.26 (brs, 1H)

#### 合成例 1 1 3

4-[2-[5-(4, 6, 7-トリメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安

#### 息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.29 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 6.69 (brs, 1H), 6.81-6.84 (m, 2H),  
7.17 (s, 1H), 7.86-7.95 (m, 4H), 11.76 ((brs, 1H), 12.82 (brs, 1H)

#### 合成例 1 1 4

6-|2-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]-2-ナフトエ酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.46 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 6.73 (brd, 1H, J=3.6Hz), 6.90 (brd, 1H, J=3.7Hz),  
6.92 (d, 1H, J=6.8Hz), 6.96 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.25 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J=8.4Hz),  
7.97 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.01 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.10 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.35 (s, 1H),  
8.53 (s, 1H), 11.88 (brs, 1H)

合成例 1 1 5

4-|2-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]-1-ナフトエ酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 6.58 (t, 1H, J=3.0Hz), 6.81 (t, 1H, J=3.0Hz),  
6.93 (ABq, 2H, J=9.0Hz), 7.18 (s, 1H), 7.58-7.70 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, J=9.0Hz),  
8.17 (d, 1H, J=9.0Hz), 8.40 (d, 1H, J=9.0Hz), 8.77 (d, 1H, J=9.0Hz)

合成例 1 1 6

2,5-ジメチル-4-|2-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.41 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 6.48 (dd, 1H, J=2.5, 3.0Hz),  
6.71 (dd, 1H, J=2.5, 3.0Hz), 6.92 (ABq, 2H, J=7.0Hz), 7.18 (s, 1H),  
7.46 (brs, 1H), 7.75 (brs, 1H)

合成例 1 1 7

5-|2-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]-2-フ

ランカルボン酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 43 (s, 3H), 2. 45 (s, 3H), 6. 58 (d, 1H, J=3. 6Hz), 6. 79 (d, 1H, J=3. 6Hz),

6. 87-6. 96 (m, 3H), 7. 01-7. 08 (brs, 1H), 7. 18 (s, 1H)

【 0 1 8 2 】

## 合成例 1 1 8

3 - [ 2 - [ 5 - ( 4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 49 (s, 3H), 2. 57 (s, 3H), 6. 70 (dd, 1H, J=2. 5, 3. 8Hz),

6. 74 (dd, 1H, J=2. 5, 3. 8Hz), 6. 83 (s, 1H), 6. 93 (d, 1H, J=7. 5Hz),

6. 97 (d, 1H, J=7. 5Hz), 7. 52 (t, 1H, J=8. 0Hz), 7. 83 (d, 1H, J=7. 5Hz),

7. 96 (d, 1H, J=7. 5Hz), 8. 28 (s, 1H), 9. 03 (brs, 1H)

## 合成例 1 1 9

3 - プロモ - 4 - [ 2 - [ 5 - ( ナフト [ 1, 2-b ] フラン - 2 - イル ) ピロリル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6. 86 (m, 2H), 7. 31 (s, 1H), 7. 51 (t, 1H, J=7. 6Hz), 7. 65 (t, 1H, J=7. 8Hz),

7. 75 (s, 1H), 7. 79 (d, 1H, J=8. 0Hz), 7. 99 (dd, 1H, J=1. 2, 8. 4Hz),

8. 02 (d, 1H, J=8. 4Hz), 8. 19 (s, 1H), 8. 32 (d, 1H, J=8. 0Hz), 11. 98 (brs, 1H)

## 合成例 1 2 0

3 - プロモ - 4 - [ 2 - [ 5 - ( 4 , 7 - ジクロロベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6.80 (d, 1H, J=3.6Hz), 6.83 (d, 1H, J=3.6Hz), 7.34 (dd, 1H, J=1.0, 8.2Hz),

7.35 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H, J=0.6, 8.6Hz), 7.70 (brd, 1H, J=8.4Hz),

7.94 (brd, 1H, J=8.0Hz), 8.16 (brs, 1H)

#### 合成例 1 2 1

4-[2-[5-(3, 4-ジメチルナフタレン-1-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.54 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 6.57 (dd, 1H, J=2.8, 2.8Hz),

6.85 (dd, 1H, J=3.2, 3.2Hz), 7.43 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H, J=7.6, 7.6Hz),

7.55 (dd, 1H, J=7.2, 7.2Hz), 7.62 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.11 (d, 4H, J=8.0Hz),

8.68 (brs, 1H)

#### 合成例 1 2 2

4-[2-[5-(5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル)チエニル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.61 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 7.23 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.26 (d, 1H, J=7.6Hz),

7.64 (d, 1H, J=4.0Hz), 7.70 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.73 (d, 1H, J=3.6Hz),

7.91 (d, 3H, J=8.4Hz), 8.06 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.21 (s, 1H)

#### 合成例 1 2 3

4-[2-[5-(5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル)フリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.61 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 7.24 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.27 (d, 1H, J=7.2Hz),

7.33 (s, 2H), 7.97 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.01 (d, 3H, J=8.4Hz), 8.07 (d, 1H, J=8.8Hz),

8.39 (s, 1H)

## 合成例 1 2 4

4 - [ 2 - [ 5 - ( 8 - エチル - 1 - メトキシナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ;

1. 36 (t, 3H, J=7. 2Hz) , 3. 35 (q, 2H, J=7. 6Hz) , 3. 74 (s, 3H) , 6. 77-6. 81 (m, 2H) ,

7. 30-7. 40 (m, 2H) , 7. 60-7. 73 (m, 5H) , 8. 10-8. 20 (m, 2H) , 10. 34 (brs, 1H)

## 合成例 1 2 5

4 - [ 2 - [ 5 - ( 8 - メチル - 1 - メトキシナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ;

2. 97 (s, 3H) , 3. 73 (s, 3H) , 6. 76-6. 80 (m, 2H) , 7. 28-7. 35 (m, 2H) ,

7. 61-7. 72 (m, 5H) , 8. 14 (d, 2H, J=8. 4Hz) , 10. 33 (brs, 1H)

## 合成例 1 2 6

4 - [ 2 - [ 5 - ( 5 - アセナフテニル ) ピロリル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ;

3. 40-3. 48 (m, 4H) , 6. 64-6. 66 (m, 1H) , 6. 84-6. 86 (m, 1H) , 7. 33-7. 36 (m, 2H) ,

7. 50-7. 64 (m, 4H) , 8. 03 (d, 1H, J=8. 4Hz) , 8. 09-8. 12 (m, 2H) , 8. 76 (brs, 1H)

## 合成例 1 2 7

4 - [ 2 - [ 5 - ( 5 , 8 - ジメチル - 2 H - クロメン - 3 - イル ) ピロリル ] ] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 09 (s, 3H) , 2. 34 (s, 3H) , 4. 95 (brs, 2H) , 6. 45-6. 47 (m, 1H) ,

6.67 (d, 1H, J=7.6Hz), 6.75-6.77 (m, 1H), 6.84 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.24 (brs, 1H),  
7.85-7.94 (m, 4H)

合成例 1 2 8

4-[2-[5-(5-イソプロピル-8-メチル-2H-クロメン-3-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ;

1.30 (d, 6H, J=6.8Hz), 3.28 (hept., 1H, J=6.8Hz), 4.99 (d, 2H, J=1.2Hz),  
6.39-6.40 (m, 1H), 6.71-6.73 (m, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 6.99 (d, 1H, J=8.0Hz),  
7.64 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.13 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.70 (brs, 1H)

合成例 1 2 9

4-[2-[5-(5-メチル-2H-クロメン-3-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.14 (s, 3H), 5.04 (brs, 2H), 6.43-6.45 (m, 1H), 6.75-6.77 (m, 1H),  
6.81 (t, 1H, J=7.6Hz), 6.95 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.09 (brs, 1H), 7.86-7.93 (m, 4H),  
11.39 (s, 1H), 12.82 (brs, 1H)

合成例 1 3 0

4-[2-[5-(5-エチル-2H-クロメン-3-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.13 (t, 3H, J=7.2Hz), 2.48-2.55 (m, 2H), 5.02 (brs, 2H), 6.45 (brs, 1H),  
6.75-7.09 (m, 5H), 7.85-7.93 (m, 4H), 11.39 (s, 1H), 12.81 (s, 1H)

合成例 1 3 1

4-[2-[5-(5-メトキシ-2H-クロメン-3-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ;

3.91 (s, 3H), 5.00 (brs, 2H), 6.34 (brs, 1H), 6.50-6.55 (m, 2H), 6.70 (s, 1H),

6.95 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H, J=7.2, 7.2Hz), 7.62 (d, 2H, J=7.6Hz),

8.11 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.77 (brs, 1H)

#### 合成例 1 3 2

4-[2-[5-(8-メトキシ-7-メチル-2H-クロメン-3-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ;

2.16 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.01 (brs, 2H), 6.44 (m, 1H), 6.70-7.77 (m, 3H),

7.07 (s, 1H), 7.85-7.93 (m, 4H), 11.38 (brs, 1H), 12.80 (brs, 1H),

[0 1 9 7]

#### 合成例 1 3 3

4-[2-[5-(4-メチル-2H-クロメン-6-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ;

2.10 (d, 3H, J=1.6Hz), 4.79 (q, 2H, J=1.6Hz), 5.65 (m, 1H),

6.51 (dd, 1H, J=2.8, 3.6Hz), 6.74 (dd, 1H, J=2.8, 3.6Hz), 6.85 (d, 1H, J=8.0Hz),

7.29-7.32 (m, 2H), 7.59 (d, 2H, J=8.8Hz), 8.10 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.60 (brs, 1H)

#### 合成例 1 3 4

4-[2-[5-(5-ブロモ-8-メトキシ-2H-クロメン-3-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

3.75 (s, 3H), 4.97 (brs, 2H), 6.53 (brs, 1H), 6.79-6.82 (m, 2H),

7.14 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.22 (brs, 1H), 7.91 (brs, 4H), 11.65 (brs, 1H),



12.83 (brs, 1H)

合成例 1 3 5

4 - [2 - [5 - (8 - メトキシ - 5 - メチル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル]] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ;

2.37 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.05 (brs, 2H), 6.40 (brs, 1H), 6.71-6.72 (m, 4H),

7.64 (d, 2H, J=7.6Hz), 8.12 (d, 2H, J=8.0Hz), 8.68 (brs, 1H)

合成例 1 3 6

4 - [2 - [5 - (5 - プロピル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル]] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ;

0.97 (t, 3H, J=7.2Hz), 1.63 (tq, 2H, J=7.2, 7.2Hz), 2.59 (t, 2H, J=7.6Hz),

5.04 (s, 2H), 6.36 (dd, 1H, J=2.4, 2.4Hz), 6.62 (brs, 1H),

6.86 (dd, 1H, J=7.6, 7.6Hz), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.61 (d, 2H, J=8.4Hz),

8.11 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.63 (brs, 1H)

合成例 1 3 7

4 - [2 - [5 - (5 - クロロ - 8 - メチル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル]] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ;

2.19 (s, 3H), 5.05 (d, 2H, J=1.2Hz), 6.41 (dd, 1H, J=3.6, 3.6Hz),

6.71 (dd, 1H, J=3.6, 3.6Hz), 6.90 (brs, 3H), 7.64 (d, 2H, J=8.8Hz),

8.11 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.74 (brs, 1H)

合成例 1 3 8

4 - [2 - [5 - (5, 7, 8 - トリメチル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル]] 安息香酸

ル)]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 02 (s, 3H), 2. 15 (s, 3H), 2. 31 (s, 3H), 4. 91 (s, 2H), 6. 43 (brs, 1H), 6. 60 (s, 1H),  
6. 75 (brs, 1H), 7. 23 (s, 1H), 7. 85-7. 93 (m, 4H), 11. 35 (s, 1H), 12. 78 (brs, 1H)

## 合成例 1 3 9

4 - { 2 - [ 5 - ( 5 , 7 - ジメチル - 2 H - クロメン - 3 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 19 (s, 3H), 2. 34 (s, 3H), 4. 90 (s, 2H), 6. 43 (dd, 1H, J=3. 2, 3. 2Hz),  
6. 49 (brs, 1H), 6. 60 (brs, 1H), 6. 75 (dd, 1H, J=3. 2, 3. 2Hz), 7. 23 (brs, 1H),  
7. 86 (d, 2H, J=8. 4Hz), 7. 93 (d, 2H, J=8. 8Hz)

## 合成例 1 4 0

4 - { 2 - [ 5 - ( 7 , 8 - ジメチル - 2 H - クロメン - 3 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 07 (s, 3H), 2. 19 (s, 3H), 5. 00 (s, 2H), 6. 41-6. 43 (m, 1H), 6. 72-6. 76 (m, 2H),  
6. 84 (d, 1H, J=7. 6Hz), 7. 06 (brs, 1H), 7. 86 (d, 2H, J=8. 4Hz),  
7. 91 (d, 2H, J=8. 8Hz)

## 合成例 1 4 1

4 - { 2 - [ 5 - ( 6 - メチル - 2 H - クロメン - 3 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 22 (s, 3H), 4. 97 (s, 2H), 6. 44 (dd, 1H, J=2. 0, 2. 0Hz), 6. 70 (d, 1H, J=7. 6Hz),

6.76 (dd, 1H,  $J=2.0, 2.0\text{Hz}$ ), 6.87-6.89 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.85-7.93 (m, 4H),  
11.39 (s, 1H), 12.79 (brs, 1H)

合成例 1 4 2

4-(2-[5-(5,6-ジメチル-2H-クロメン-3-イル)ピロリル])安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;

2.10 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.77 (brs, 2H),  
7.04 (s, 1H), 7.86-7.93 (m, 4H), 11.38 (s, 1H), 12.78 (brs, 1H)

合成例 1 4 3

4-(2-[5-(6-クロロ-2H-クロメン-3-イル)ピロリル])安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;

5.05 (s, 2H), 6.46-6.52 (m, 1H), 6.74-6.79 (m, 1H), 6.83 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  
7.05-7.10 (m, 3H), 7.86 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.92 (d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 11.47 (s, 1H),  
12.80 (brs, 1H)

合成例 1 4 4

4-(2-[5-(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)ピロリル])安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;

5.06 (s, 2H), 6.47 (dd, 1H,  $J=2.4, 3.2\text{Hz}$ ), 6.77 (dd, 1H,  $J=2.4, 3.2\text{Hz}$ ),  
6.91 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.96 (dd, 1H,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.10 (d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ),  
7.10 (s, 1H), 7.87 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.92 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 11.44 (s, 1H),  
12.81 (brs, 1H)

合成例 1 4 5

4-(2-[5-(5,6,7-トリメチル-2H-クロメン-3-イル)ピロリル])安息香酸

ル)]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.08 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 6.43 (dd, 1H, J=2.8, 2.8Hz),  
6.53 (s, 1H), 6.75 (dd, 1H, J=3.2, 3.2Hz), 7.86 (d, 2H, J=8.4Hz),  
7.93 (d, 2H, J=8.0Hz), 11.36 (s, 1H), 12.78 (brs, 1H)

## 合成例 1 4 6

4-[2-[5-(5, 6, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-イル)ピロリ

ル)]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.07 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 6.46 (dd, 1H, J=2.4, 2.4Hz),  
6.75-6.77 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.93 (d, 2H, J=8.4Hz),  
11.39 (s, 1H), 12.78 (brs, 1H)

## 合成例 1 4 7

4-[2-[5-(5-クロロ-2H-クロメン-3-イル)ピロリル)]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

5.04 (brs, 2H), 6.54 (dd, 1H, J=2.8, 2.8Hz), 6.29 (dd, 1H, J=2.8, 2.8Hz),  
6.82 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.37 (brs, 1H), 7.90-7.95 (m, 4H),  
11.63 (s, 1H), 12.81 (brs, 1H)

## 合成例 1 4 8

4-[2-[5-(8-メチル-2H-クロメン-3-イル)ピロリル)]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ;

2.13 (brs, 2H), 5.03 (brs, 2H), 6.43-6.45 (m, 1H), 6.75-6.77 (m, 1H),

6.81 (dd, 1H, J=7.2, 7.2 Hz), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.08 (brs, 1H), 7.85-7.93 (m, 4H)

合成例 149

4-[2-[5-(8-トリフルオロメチル-2H-クロメン-3-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

5.17 (s, 2H), 6.53 (brs, 1H), 6.79 (brs, 1H), 7.07 (dd, 1H, J=7.6, 7.6 Hz),

7.16 (s, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.86-7.94 (m, 4H), 11.49 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H)

合成例 150

4-[2-[5-(3-フルオロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

(A) 4-[2-[5-(3-フルオロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸メチル

4-[2-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸メチル 0.20g を無水テトラヒドロフラン 5ml に溶解し、N-フルオロ-3,5-ジクロロピリジニウムトリフレート 0.20g を加え室温で 30 分間攪拌した。反応溶液を冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル 50ml を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、0.05 g の標記化合物を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 2.48 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.75-6.79 (m, 2H), 6.92 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.99 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.62 (d, 2H, J=8.4 Hz), 8.07 (d, 2H, J=8.4 Hz), 8.92 (brs, 1H)

(B) 4-[2-[5-(3-フルオロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 の (D) と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.45 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 6.63-6.66 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H),  
6.98 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.06 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.93 (s, 4H), 11.87 (s, 1H),  
12.83 (brs, 1H)

合成例 1 5 1

4-[2-[5-(3-ブロモ-4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

(A) 4-[2-[5-(3-ブロモ-4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸メチル

N-クロロスクシンイミドの替わりにN-ブロモスクシンイミドを用い、3-クロロ体と同様にして製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ;

2.50 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.77-6.80 (m, 1H), 6.91 (d, 1H, J=7.6Hz),  
6.98 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.63 (d, 2H, J=8.4Hz),  
8.08 (d, 2H, J=8.4Hz), 9.38 (brs, 1H)

(B) 4-[2-[5-(3-ブロモ-4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 の (D) と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.50 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.88-6.91 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, J=7.2Hz),  
7.03-7.07 (m, 2H), 7.92 (s, 4H), 11.86 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

合成例 1 5 2

4-[2-[5-(6, 7-ジクロロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6.76-6.79 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, J=8.4Hz),

7.64 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.96 (d, 2H, J=8.4Hz),

11.98 (s, 1H), 12.85 (brs, 1H).

#### 合成例 1 5 3

4-(2-[5-(3-クロロ-5,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル])安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.37 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 6.90-6.97 (m, 2H), 7.02 (brs, 1H), 7.16 (brs, 1H),

7.94 (s, 4H), 11.91 (s, 1H), 12.85 (brs, 1H)

#### 合成例 1 5 4

4-(2-[5-(3-クロロ-7-プロピルベンゾフラン-2-イル)ピロリル])安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

0.95 (t, 3H, J=7.6Hz), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.94 (t, 2H, J=7.6Hz),

6.91-6.94 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H, J=1.2, 7.6Hz),

7.29 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.38 (dd, 1H, J=1.2, 7.6Hz), 7.93 (s, 4H), 11.90 (s, 1H),

12.89 (brs, 1H)

#### 合成例 1 5 5

4-(2-[5-(3-フルオロ-5,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル])安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.35 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.00 (brs, 1H),

7.22 (brs, 1H), 7.89 (s, 4H), 11.86 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

#### 合成例 1 5 6

4-[2-[5-(5-フルオロ-3,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.33 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 6.64-6.67 (m, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H),

6.95 (dd, 1H, J=2.0, 10.4Hz), 7.22 (dd, 1H, J=2.0, 10.4Hz), 7.93 (s, 4H),

11.73 (s, 1H), 12.84 (brs, 1H)

合成例 1 5 7

4-[2-[5-(5-フルオロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.34 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.71-6.74 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H),

6.90 (d, 1H, J=10.8Hz), 7.26 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz),

7.95 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.84 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

合成例 1 5 8

4-[2-[5-(5-フルオロ-3,4,7-トリメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.48 (s, 6H), 2.50 (s, 3H), 6.59-6.62 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H),

6.92 (d, 1H, J=10.8Hz), 7.92 (s, 4H), 11.72 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H)

合成例 1 5 9

4-[2-[5-(3,5-ジフルオロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.42 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 6.65-6.68 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H),

7.03 (d, 1H, J=10.8Hz), 7.93 (s, 4H), 11.91 (s, 1H), 12.85 (brs, 1H)

合成例 160

4-[2-[5-(3-クロロ-5-フルオロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.48 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 6.91-6.94 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H),

7.04 (d, 1H, J=10.8Hz), 7.95 (s, 4H), 11.92 (s, 1H), 12.86 (brs, 1H)

合成例 161

4-[2-[5-(7-エトキシ-5-フルオロ-4-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.38 (t, 3H, J=7.6Hz), 2.29 (s, 3H), 4.20 (q, 2H, J=7.6Hz), 6.69-6.72 (m, 1H),

6.77 (d, 1H, J=10.8Hz), 6.81-6.84 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz),

7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.88 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H)

合成例 162

4-[2-[5-(7-エチル-5-フルオロ-4-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.27 (t, 3H, J=7.6Hz), 2.34 (s, 3H), 2.85 (q, 2H, J=7.6Hz), 6.71-6.74 (m, 1H),

6.83-6.86 (m, 1H), 6.91 (d, 1H, J=10.8Hz), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz),

7.95 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.83 (s, 1H), 12.86 (brs, 1H)

## 合成例 1 6 3

4-[2-[5-(7-エチル-3,5-ジフルオロ-4-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 28 (t, 3H, J=7.6Hz), 2. 43 (s, 3H), 2. 90 (q, 2H, J=7.6Hz), 6. 65-6. 68 (m, 1H),  
6. 86-6. 89 (m, 1H), 7. 04 (d, 1H, J=11.2Hz), 7. 85-7. 96 (m, 4H), 11. 87 (s, 1H),  
12. 85 (brs, 1H)

## 合成例 1 6 4

4-[2-[5-(7-クロロ-4-フルオロベンゾチオフエン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6. 71-6. 74 (m, 1H), 6. 81-6. 84 (m, 1H), 7. 27 (t, 1H, J=8.8Hz),  
7. 42 (dd, 1H, J=4.4, 8.8Hz), 7. 90 (d, 2H, J=8.4Hz), 7. 95 (d, 2H, J=8.4Hz),  
11. 40 (s, 1H), 12. 81 (brs, 1H)

## 合成例 1 6 5

4-[2-[5-(3,5-ジクロロ-7-メチルベンゾチオフエン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 52 (s, 3H), 6. 87-6. 94 (m, 2H), 7. 38 (brs, 1H), 7. 61 (brs, 1H), 7. 90 (s, 4H),  
11. 81 (s, 1H), 12. 85 (brs, 1H)

## 合成例 1 6 6

4-[2-[5-(3-クロロ-5-フルオロ-7-メチルベンゾチオフエン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 53 (s, 3H), 6. 88-6. 94 (m, 4H), 7. 24 (dd, 1H, J=2. 4, 9. 6Hz),

7. 40 (dd, 1H, J=2. 4, 9. 6Hz), 7. 93 (s, 4H), 11. 80 (s, 1H), 12. 87 (brs, 1H)

合成例 1 6 7

4-[2-[5-(7-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 2 7 と同様な方法でベンゾフラン部位を合成した。他は合成例 1 に準じて得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6. 87-6. 92 (m, 2H), 7. 35 (dd, 1H, J=10. 0, 10. 4Hz), 7. 53 (brs, 1H),

7. 62 (dd, 1H, J=3. 6, 8. 8Hz), 7. 93 (d, 2H, J=8. 8Hz), 7. 96 (d, 2H, J=8. 8Hz)

合成例 1 6 8

4-[2-[5-(3-クロロ-5-フルオロ-7-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 57 (s, 3H), 6. 91-6. 94 (m, 1H), 6. 96-7. 02 (m, 1H), 7. 09 (dd, 1H, J=2. 7, 11. 0Hz),

7. 17 (dd, 1H, J=2. 3, 8. 0Hz), 7. 95 (brs, 4H), 12. 0 (s, 1H)

合成例 1 6 9

4-[2-[5-(3-クロロ-7-エチル-5-フルオロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 30 (t, 3H, J=8. 0Hz), 3. 00 (q, 2H, J=7. 2Hz), 6. 90-6. 93 (m, 1H),

6. 98-7. 00 (m, 1H), 7. 12 (dd, 1H, J=2. 9, 10. 4Hz), 7. 18 (dd, 1H, J=2. 4, 8. 8Hz),

7.93 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.96 (d, 2H, J=8.0Hz), 11.96 (brs, 1H)

#### 合成例 170

4-[2-[5-(3-クロロ-5-フルオロ-7-プロピルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

0.96 (t, 3H, J=6.8Hz), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.96 (t, 2H, J=7.2Hz),

6.90-6.93 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H, J=2.0, 10.4Hz),

7.18 (dd, 1H, J=2.0, 7.6Hz), 7.92 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.96 (d, 2H, J=8.4Hz),

11.88 (brs, 1H)

#### 合成例 171

4-[2-[5-(3-クロロ-5-フルオロ-7-プロピルベンゾフラン-2-イル)-3-クロロピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

0.94 (t, 3H, J=7.0Hz), 1.73-1.80 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 2H),

7.01 (d, 1H, J=2.8Hz), 7.13 (dd, 1H, J=2.6, 10.4Hz), 7.22 (dd, 1H, J=2.4, 8.0Hz),

7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.05 (d, 2H, J=8.4Hz)

#### 合成例 172

4-[2-[5-(3-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.58 (s, 3H), 6.92-6.94 (m, 1H), 7.06-7.16 (m, 3H), 7.95 (brs, 4H), 12.00 (s, 1H)

#### 合成例 173

4-[2-[5-(7-エチル-5-フルオロ-3-メチルベンゾフラン-2-イル)

ル)ピロリル]] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 31 (t, 3H, J=7.6Hz), 2. 33 (s, 3H), 2. 97 (q, 2H, J=7.6Hz), 6. 64-6. 66 (m, 1H),  
6. 86-6. 89 (m, 1H), 6. 97 (dd, 1H, J=2. 4, 10. 0Hz), 7. 22 (dd, 1H, J=2. 4, 8. 8Hz),  
7. 91 (d, 2H, J=8. 4Hz), 7. 93 (d, 2H, J=8. 4Hz), 11. 73 (s, 1H), 12. 82 (brs, 1H)

## 合成例 1 7 4

4-[2-[5-(3, 5-ジフルオロ-7-エチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 32 (t, 3H, J=7.6Hz), 2. 96 (q, 2H, J=7.6Hz), 6. 68-6. 71 (m, 1H),  
6. 91 (dd, 1H, J=2. 4, 3. 6Hz), 7. 10 (dd, 1H, J=2. 4, 10. 4Hz),  
7. 30 (dd, 1H, J=2. 4, 8. 0Hz), 7. 94 (brs, 4H), 11. 95 (s, 1H), 12. 86 (brs, 1H)

## 合成例 1 7 5

4-[2-[5-(4-エチル-5-フルオロ-7-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 23 (t, 3H, J=7.6Hz), 2. 46 (s, 3H), 2. 79 (q, 4H, J=7.6Hz), 6. 72-6. 75 (m, 1H),  
6. 84-6. 86 (m, 1H), 6. 90 (d, 1H, J=10. 8Hz), 7. 30 (s, 1H), 7. 89 (d, 2H, J=8. 4Hz),  
7. 95 (d, 2H, J=8. 4Hz), 11. 84 (brs, 1H)

## 合成例 1 7 6

4-[2-[5-(4, 7-ジエチル-3, 5-ジフルオロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]] 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 23 (t, 3H, J=7. 2Hz), 1. 30 (t, 3H, J=7. 2Hz), 2. 82-2. 88 (m, 2H),  
2. 92 (q, 2H, J=7. 2Hz), 6. 67-6. 70 (m, 1H), 6. 90-6. 92 (m, 1H),  
7. 05 (d, 1H, J=11. 2Hz), 7. 94 (s, 4H), 11. 90 (brs, 1H)

合成例 1 7 7

4 - [ 2 - { 5 - ( 3 - ブロモ - 4 , 7 - ジエチル - 5 - フルオロベンゾフラン -  
2 - イル) ピロリル ] } 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 22 (t, 3H, J=7. 6Hz), 1. 30 (t, 3H, J=7. 6Hz), 2. 97 (q, 2H, J=7. 6Hz),  
3. 03-3. 10 (m, 2H), 6. 90-6. 92 (m, 1H), 7. 07 (d, 1H, J=11. 2Hz), 7. 09-7. 12 (m, 1H),  
7. 93 (d, 2H, J=8. 4Hz), 7. 96 (d, 2H, J=8. 4Hz), 11. 90 (brs, 1H)

合成例 1 7 8

4 - [ 2 - { 5 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 7 - メチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリ  
ル ] } 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2. 58 (s, 3H), 6. 92-6. 95 (m, 1H), 7. 00-7. 02 (m, 1H), 7. 27-7. 29 (m, 1H),  
7. 40-7. 42 (m, 1H), 7. 96 (s, 4H), 12. 00 (s, 1H)

合成例 1 7 9

4 - [ 2 - { 5 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 7 - エチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリ  
ル ] } 安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 33 (t, 3H, J=7. 7Hz), 3. 00 (q, 2H, J=7. 7Hz), 6. 94 (dd, 1H, J=2. 8, 4. 0Hz),  
7. 01 (dd, 1H, J=2. 0, 3. 6Hz), 7. 29 (d, 1H, J=2. 0Hz), 7. 42 (d, 1H, J=1. 6Hz),

7.96 (s, 4H), 11.99 (brs, 1H)

合成例 180

4-[2-[5-(3-フルオロ-4, 5, 7-トリメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.26 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 6.61-6.65 (m, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H),

6.97-7.00 (m, 1H), 7.93 (s, 4H), 11.84 (brs, 1H)

合成例 181

4-[2-[5-(3-クロロ-4, 5, 7-トリメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.27 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 6.89-6.92 (m, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H),

6.98-7.00 (m, 1H), 7.94 (s, 4H), 11.85 (brs, 1H)

合成例 182

4-[2-[5-(3-ブロモ-4, 5, 7-トリメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.27 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 6.88-6.91 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H),

7.04-7.07 (m, 1H), 7.94 (s, 4H), 11.85 (brs, 1H)

合成例 183

4-[2-[5-(5-フルオロ-4-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.40 (s, 3H), 6.72-6.75 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H, J=9.2, 9.6Hz),

7.29 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H, J=3.6, 8.4Hz), 7.90 (d, 2H, J=8.4Hz),

7.95 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.93 (brs, 1H)

合成例 184

4-[2-[5-(5-クロロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

3.24 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 6.73-6.75 (m, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H), 7.12 (s, 1H),

7.27 (s, 1H), 7.88-7.90 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.94-7.96 (d, 2H, J=8.8Hz),

11.59 (brs, 1H)

合成例 185

4-[2-[5-(5-クロロ-3-フルオロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.49 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 6.68-6.69 (m, 1H), 6.91-6.92 (m, 1H), 7.26 (s, 1H),

7.94 (s, 4H), 11.59 (brs, 1H)

合成例 186

4-[2-[5-(3-ブロモ-5-クロロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.53 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 6.91-6.92 (m, 1H), 7.10-7.11 (m, 1H), 7.27 (s, 1H),

7.95 (s, 4H), 11.59 (brs, 1H)



## 合成例 187

4-[2-[5-(5-クロロ-3,4,7-トリメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.52 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 6.61-6.62 (m, 1H), 6.86-6.88 (m, 1H),

7.15 (s, 1H), 7.89-7.91 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.92-7.94 (d, 2H, J=8.8Hz),

11.56 (brs, 1H)

## 合成例 188

4-[2-[5-(5-クロロ-4-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ;

2.48 (s, 3H), 6.75-6.76 (m, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, J=1.2Hz),

7.17 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.88-7.96 (m, 4H), 11.90 (s, 1H),

12.80 (brs, 1H)

## 合成例 189

4-[2-[5-(7-クロロ-5-フルオロ-4-プロピルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

0.94 (t, 3H, J=7.2Hz), 1.66 (q, 2H, J=7.2Hz), 2.78 (t, 2H, J=7.2Hz),

6.74-6.77 (m, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, J=10.0Hz), 7.41 (s, 1H),

7.87 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.95 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.91 (brs, 1H)

## 合成例 190

4-[2-[5-(5-フルオロ-6-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]

安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

2.31 (s, 3H), 6.68-6.72 (m, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 7.15 (s, 1H),  
7.40 (d, 1H, J=10.0Hz), 7.47 (d, 1H, J=6.4Hz), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz),  
7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.90 (brs, 1H)

## 合成例 191

4-[2-[5-(5,7-ジフルオロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6.78-6.81 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, J=3.2Hz),  
7.37 (dd, 1H, J=2.4, 8.4Hz), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.95 (d, 2H, J=8.8Hz),  
12.02 (brs, 1H)

## 合成例 192

4-[2-[5-(4-エチル-5-フルオロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.25 (t, 3H, J=7.6Hz), 2.80-2.88 (m, 2H), 6.72-6.75 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H),  
7.00-7.06 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.89 (d, 2H, J=8.8Hz),  
7.95 (d, 2H, J=8.8Hz), 11.91 (brs, 1H)

## 合成例 193

4-[2-[5-(5-クロロ-7-エチル-3-フルオロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 32 (t, 3H, J=7. 6Hz), 2. 69 (q, 2H, J=7. 6Hz), 6. 69-6. 72 (m, 1H),  
6. 90-6. 93 (m, 1H), 7. 26-7. 28 (m, 1H), 7. 54-7. 57 (m, 1H), 7. 90-7. 96 (m, 4H),  
11. 95 (brs, 1H)

合成例 1 9 4

4-[2-[5-(5-クロロ-7-メチルメチレンジオキシメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

3. 36 (s, 3H), 4. 74 (s, 2H), 4. 85 (s, 2H), 6. 74-6. 75 (m, 1H), 6. 85-6. 87 (m, 1H),  
7. 22 (s, 1H), 7. 25 (d, 1H, J=2Hz), 7. 69 (d, 1H, J=2Hz), 7. 88 (d, 2H, J=8. 4Hz),  
7. 95 (d, 2H, J=8. 4Hz), 11. 93 (brs, 1H)

合成例 1 9 5

4-[2-[5-(5-クロロ-7-ニトリルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

6. 87-6. 88 (m, 1H), 6. 92-6. 93 (m, 1H), 7. 26 (s, 1H), 7. 64 (s, 1H),  
7. 89 (d, 2H, J=8. 4Hz), 7. 92 (s, 1H), 8. 00 (d, 2H, J=8. 4Hz), 12. 09 (brs, 1H)

合成例 1 9 6

4-[2-[5-(7-クロロ-4-エチル-5-フルオロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]]安息香酸

合成例 1 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1. 22 (t, 3H, J=7. 2Hz), 2. 81 (q, 2H, J=7. 2Hz), 6. 76-6. 79 (m, 1H),  
6. 86-6. 89 (m, 1H), 7. 30 (d, 1H, J=10. 0Hz), 7. 42 (s, 1H), 7. 90 (d, 2H, J=8. 4Hz),

7.96 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.96 (s, 1H), 12.84 (brs, 1H)

# 合成例 197

4 - { 2 - [ 5 - ( 3 - メトキシメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフタレン - 2 - ニル ) ピロリル ] } 安息香酸

(A) 3, 4, - ジヒドロキシメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフタレン

2, 5 - ジクロロ - 2, 5 - ジメチルヘキサン50gのオルト-キシレン溶液200mlに塩化アルミ7gを0°Cにて攪拌下少しずつ加えた。同温で15分間攪拌した後に反応液を氷水にあげ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去し2, 3, 5, 5, 8, 8 - ヘキサメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン60gを褐色の油状物として得た。

未精製2, 3, 5, 5, 8, 8 - ヘキサメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン60gの四塩化炭素溶液300mlにN-ブromoコハク酸128gおよびビスアソイソブチロニトリル300mgを室温にて加え、混合物を2時間80°Cで攪拌加熱した。反応混合物を0°Cに冷却しヘキサン300mlを加えグラスフィルターで濾過した。濾液を減圧下濃縮し3, 4 - ジブロモメチル - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン110gを褐色油状物として得た。

未精製3, 4 - ジブロモメチル - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン10gのジオキサン400mlおよび水400mlの混合溶液に炭酸ナトリウム50gを室温にて加えた後、11時間加熱環流した。ジオキサンを留去した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標記化合物1.6gを黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 1.46 (s, 12H), 1.68 (s, 4H), 3.50 (br s, 2H), 4.64 (br s, 4H), 7.24 (s, 4H).

(B) 2, 3 - (メトキシ-メチレンジメチルオキシ) - 5, 6, 7, 8 - テトラ

ヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン

3, 4-ジヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン2.1gのジクロロメタン40ml溶液に攪拌下トリメチルオルソフォルメート1.8mlおよびD-10-カンファースルホン酸20mgを室温にて加え同温で17時間30分攪拌した。さらにトリメチルオルソフォルメート1.8mlおよびD-10-カンファースルホン酸20mg室温で加えたのち4時間同温で攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標記化合物1.95gを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ; 1.26 (s, 12H), 1.48 (s, 4H), 3.46 (s, 3H), 4.66 (d,  $J=14\text{Hz}$ , 2H), 5.04 (d,  $J=14\text{Hz}$ , 2H), 5.45 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.02 (s, 2H)

(C) 3-ヒドロキシメチル-2-メトキシメトキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン

2, 3-(メトキシ-メチレンジメチルオキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン657mgのジクロロメタン溶液20mlにジイソブチルアルミニウムの1.0Mヘキサン溶液4.53mlを $-78^\circ\text{C}$ にて攪拌下滴下した。1時間で室温まで昇温させ、さらに1時間同温で攪拌した。反応混合物を2N水酸化ナトリウム水溶液30mlに注ぎ、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標記化合物491mgを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ; 1.28 (s, 12H), 1.64 (s, 4H), 3.42 (s, 3H), 4.65 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 4.67 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)

(D) 3-メトキシメチル-2-メトキシメトキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン

水素化ナトリウム87mgのジメチルホルムアミド懸濁液8mlに0°Cにて3-ヒドロキシメチル-2-メトキシメトキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン491mgのジメチルホルムアミド溶液2mlを攪拌下加える。室温にて反応混合物を30分攪拌後0°Cにてヨウ化メチル0.261mlを加え、室温にてさらに3時間攪拌する。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標記化合物294mgを黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 1.28 (s, 12H), 1.66 (s, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.04 (s, 4H), 4.48 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)

(E) 2-ヒドロキシメチル-3-メトキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン

3-メトキシメチル-2-メトキシメトキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン 294mgのメタノール溶液5mlに10%塩化水素水溶液1.0mlを室温で加えた。混合物を1時間加熱回流した後、メタノールを留去した。残さに酢酸エチルを加えこれを飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標記化合物290mgを黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 1.28 (s, 12H), 1.68 (s, 4H), 3.44 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.31 (s, 1H)

(F) 3-メトキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-カルバアルデヒド

オキザリルクロリド0.198mlのジクロロメタン溶液5mlに-78°Cにてジメチルスルフォキシド0.321mlを加え同温で5分間攪拌する。混合物に-78°Cにて2-ヒドロキシメチル-3-メトキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン290mgのジクロロメタン溶液2mlを加えさらに同

温にて40分攪拌する。反応混合物に $-78^{\circ}\text{C}$ にてトリエチルアミン0.946mlを加えた後、室温まで45分で昇温した。これに水を加えた後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標記化合物190mgを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ; 1.32 (s, 12H), 1.72 (s, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.80 (s, 1H)

(G) 4 - { 4 - [ 2 - ( 3 - メトキシメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフタレニル ) ] - 4 - オキソ - 1 - ブタノイル } 安息香酸メチル

3 - メトキシメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフタレン - 2 - カルバアルデヒド190mgのジメチルフォルムアミド溶液6mlに4 - アクリロイル安息香酸メチル (W097/34869) 156mg、3 - ベンジル - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) チアゾリウムクロリド101mgおよびトリエチルアミン0.315mlを室温で加えた。混合物を攪拌下 $80^{\circ}\text{C}$ で1時間加熱した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標記化合物91mgを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ; 1.30 (s, 6H), 1.34 (s, 6H), 1.72 (s, 4H), 3.40-3.45 (m, 7H), 3.94 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.00 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.15 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)

(H) 4 - { 2 - [ 5 - ( 3 - メトキシメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸メチル

4 - { 4 - [ 2 - ( 3 - メトキシメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフタレニル ) ] - 4 - オキソ - 1 - ブタノイル } 安

安息香酸メチル107mgのメタノール溶液6mlに酢酸アンモニウム183mgを室温に加えた。混合物を8時間加熱環流した。メタノールを留去した後水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標記化合物46mgを黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ; 1.32 (s, 12H), 1.72 (s, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.53 (dd, J=2.4, 3.6Hz, 1H), 6.75 (dd, J=3.6, 2.4Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 2H)

(I) 4 - { 2 - [ 5 - ( 3 - メトキシメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸  
4 - { 2 - [ 5 - ( 3 - メトキシメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸メチル  
46mgのメタノール溶液4mlに5N NaOH 0.5mlを室温に加えた。混合物を30分間加熱環流した後、水10ml、10%HCl水溶液を1ml加えた。析出した結晶を濾過し、水およびヘキサンで洗浄後乾燥し標記化合物35mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ ;

1.24 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.68 (s, 4H), 3.30 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 6.32-6.35 (m, 1H), 6.75-6.77 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.4Hz, 2H)

#### 合成例 198

4 - { 2 - [ 5 - ( 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチルナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸

3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレンをvilsmeier reaction (特開平9-71566; 参考例3) により得られる3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルバアルデヒドを中間体として用い、上述の合成法に従い合成した。



$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  ;

1. 24 (s, 6H), 1. 26 (s, 6H), 1. 63 (s, 4H), 2. 30 (s, 3H), 6. 20-6. 22 (m, 1H),  
6. 72-6. 74 (m, 1H), 7. 19 (s, 1H), 7. 29 (s, 1H), 7. 78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7. 89  
(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H)

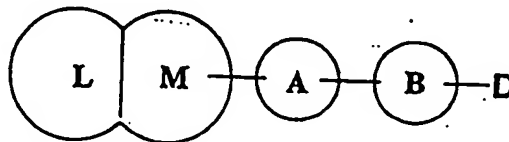
以上の本発明用途において、好ましくは、疾患が腎炎、突発性血小板減少性紫斑病または自己免疫性貧血であり、腎炎が、糸球体腎炎またはループス腎炎であり、疾患が全身性エリテマトーデス、腎炎、突発性血小板減少性紫斑病または自己免疫性貧血であり、疾患が糸球体腎炎またはループス腎炎であり、疾患がループス腎炎である。

本発明用途に用いるレチノイン酸レセプター (RAR) アゴニストは好ましくは、レチノイン酸レセプター・サブタイプ  $\alpha$  (RAR  $\alpha$ ) アゴニストである。

## 請求の範囲

1. レチノイン酸レセプター（RAR）アゴニストまたはその薬理的に許容される塩を有効成分とするその抗体産生抑制作用が有効である疾患の治療剤または予防剤。
2. 疾患が腎炎、突発性血小板減少性紫斑病または自己免疫性貧血である請求項 1 に記載した治療剤または予防剤。
3. 腎炎が糸球体腎炎またはループス腎炎である請求項 2 に記載した治療剤または予防剤。
4. レチノイン酸レセプター（RAR）アゴニストがレチノイン酸レセプター・サブタイプ  $\alpha$ （RAR  $\alpha$ ）アゴニストである請求項 1 に記載した治療剤または予防剤。
5. 疾患が全身性エリテマトーデス、腎炎、突発性血小板減少性紫斑病または自己免疫性貧血である請求項 4 に記載した治療剤または予防剤。
6. 疾患が糸球体腎炎またはループス腎炎である請求項 1 または 4 に記載した治療剤または予防剤。
7. 疾患がループス腎炎である請求項 1 または 4 に記載した治療剤または予防剤。
8. レチノイン酸レセプター（RAR）アゴニストが下記の化合物群の中から選ばれる請求項 1 に記載した治療剤または予防剤。

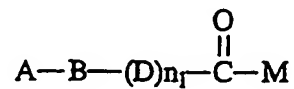
## 1) 一般式 (I)



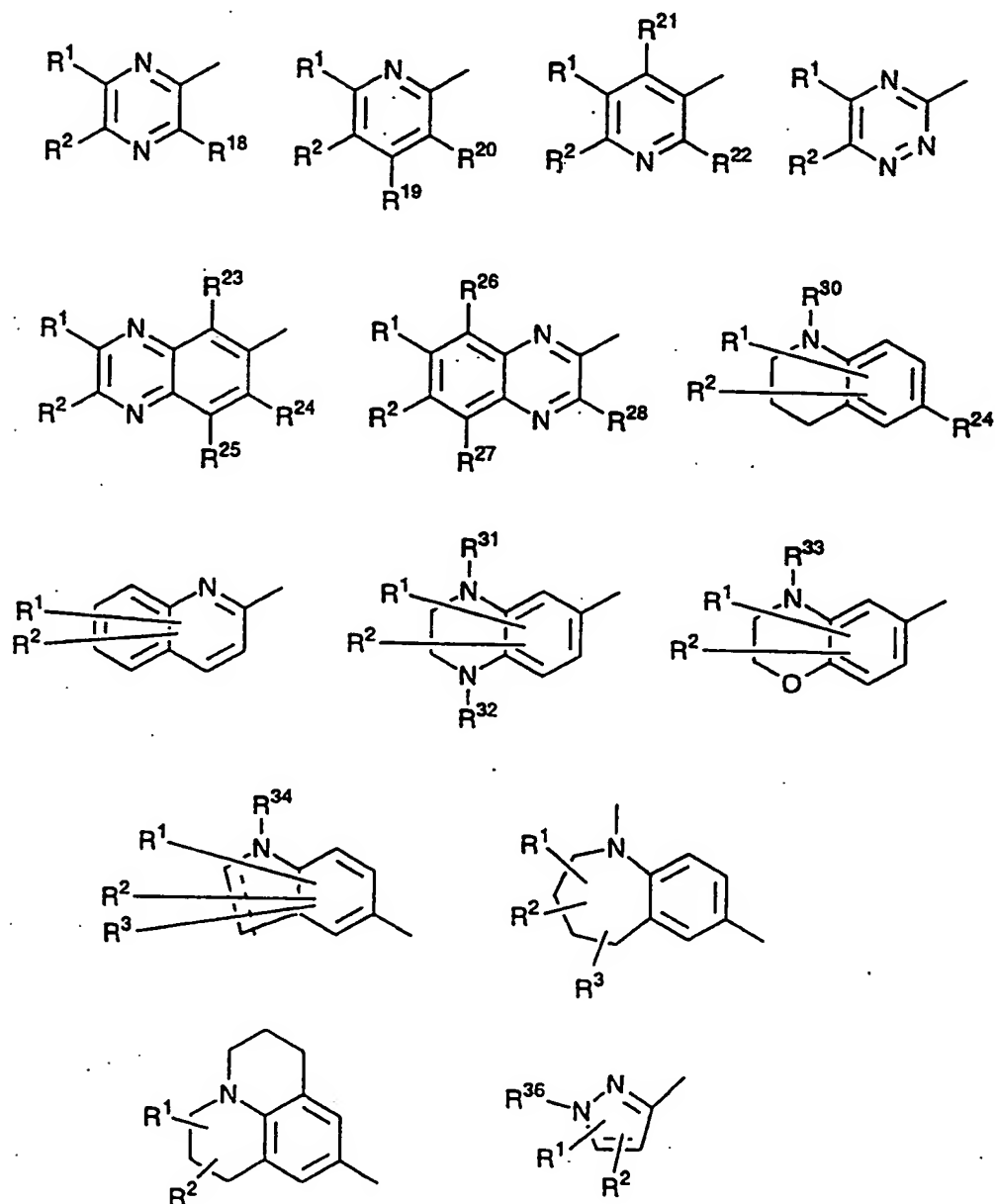
（式中、L 環および M 環は縮合しており、互いに同一または相異なって、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素または置換基を有していてもよいヘテロ環を意味する。A 環および B 環は互いに独立して置換基を有していてもよい芳香族

炭化水素環またはヘテロ環を意味する。Dは保護基を有していてもよいカルボキシル基を意味する。)で示される縮合環含有カルボン酸誘導体、

2) 特開平9-71566に開示されている一般式(II)



[式中、Aは



(式中、 $R^1 \sim R^3$ 、 $R^{1'6} \sim R^{3'6}$ および $R^{3'0} \sim R^{3'6}$ は同一または相異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。式、

=====

は単結合または二重結合を意味する。)で表される基を示す。

Bは置換基を有していてもよいヘテロアリーレン基、置換基を有していてもよいアリーレン基、式 $-\text{CONH}-$ で表される基、または式 $-\text{CR}^6=\text{CR}^7-$ (式中、 $R^6$ および $R^7$ は同一または相異なって、水素原子、低級アルキル基またはハロゲン原子を意味する。)で表される基を示す。

Dは置換基を有していてもよいアリーレン基、置換基を有していてもよいヘテロアリーレン基、または式 $-\text{CR}^6=\text{CR}^7$ (式中、 $R^6$ および $R^7$ は前記の意味を有する。)で表される基を示す。 $n_1$ は0または1を示す。

Mは水酸基、低級アルコキシ基または式 $-\text{NR}^{1'6}\text{R}^{1'7}$ (式中、 $R^{1'6}$ および $R^{1'7}$ は同一または相異なって、水素原子、水酸基、低級アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、または $R^{1'6}$ および $R^{1'7}$ が結合している窒素原子と一緒に形成する酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい環を示す。)で表される基を示す。]で表されるヘテロ環含有カルボン酸誘導体、  
3) 特開平2-240058に開示されている4-{2-[5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)ピロリル]}安息香酸、4-{2-[5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)フラニル]}安息香酸、4-{2-[5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)チオフェニル]}安息香酸または4-{2-[5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)ピラゾリル]}安息香酸。

4) 特開平2-76862に開示されている4-[2-(3, 4-ジヒドロ-2H

－1－ベンゾピラン－6または7－イル)プロベニル]安息香酸誘導体、4－[2－(3, 4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾチオピラン－6または7－イル)プロベニル]安息香酸誘導体、4－[2－(1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノリン－6または7－イル)プロベニル]安息香酸誘導体、4－{[(3, 4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン－6または7－イル)カルボニル]アミノ}安息香酸誘導体、4－{[(3, 4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾチオピラン－6または7－イル)カルボニル]アミノ}安息香酸誘導体または4－{[(1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノリン－6または7－イル)カルボニル]アミノ}安息香酸誘導体。

5) 特開平1－249783に開示されている4－(トリメチルシリル置換フェニル)安息香酸誘導体。

6) 特開昭63－255277に開示されている[(3, 4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾピラン－6－イル)エチニル]ヘテロアリールカルボン酸誘導体、

[(3, 4－ジヒドロ－2H－1－ベンゾチオピラン－6－イル)エチニル]ヘテロアリールカルボン酸誘導体または[(1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノリン－6－イル)エチニル]ヘテロアリールカルボン酸誘導体。

7) 特開昭62－267245に開示されている(E)－[2－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－5, 5, 8, 8－テトラメチル－2－ナフチル)プロベニル]フェノール誘導体。

8) 特開昭61－22047に開示されている4－{[(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－5, 5, 8, 8－テトラメチル－2－ナフチル)カルボニル]アミノ}安息香酸誘導体。

9) 特開昭49－126637に開示されている9－(置換フェニル)－3, 7－ジメチル－ノナ－2, 4, 6, 8－テトラエン－1－オン酸誘導体。

10) オールトランスレチノイン酸、

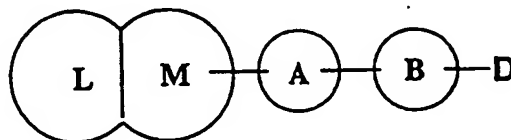
11) 4－{2－[5－(5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－3, 5, 5, 8, 8－ペンタメチルナフタレン－2－イル)ピロリル]}安息香酸または4－(2－

[5-(3-メトキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)ピロリル}]安息香酸。あるいは、

12) 国際特許出願第WO 97/24116に開示されている4-{[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸誘導体、4-{[(2, 2, 4, 4-テトラメチルクロマン-6-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸誘導体または4-{[(2, 6-ジ-*t*-ブチルピリド-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸誘導体。

9. レチノイン酸レセプター・サブタイプ $\alpha$  (RAR $\alpha$ ) アゴニストが下記の化合物群の中から選ばれる請求項4に記載した治療剤または予防剤。

1) 一般式 (I)

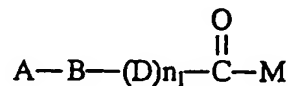


(式中、式



は、低級アルキル基、ハロゲン原子またはハロゲン化低級アルキル基のいずれか、あるいはこれらの組み合わせにより置換されているナフチル基、ベンゾフラニル基またはベンゾチオフェニル基を意味し、Aはピロール環を、Bはベンゼン環を意味し、Dは保護基を有していてもよいカルボキシル基を意味する。)で表される縮合環含有カルボン酸誘導体、

2) 一般式 (II)



(式中、Bはピロリレン基またはピラゾリレン基を意味し、 $n$ は1を意味し、

A、DおよびMは前記の意味を有する。)で表されるヘテロ環含有カルボン酸誘導体、

3) 4- { 2- [ 5- ( 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチルナフタレン-2-イル) ピロリル] } 安息香酸または4- { 2- [ 5- ( 3-メトキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル) ピロリル] } 安息香酸、

4) 国際特許出願第WO 97/24116に開示されている4- { [ ( 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル) カルボニル] アミノ } 安息香酸誘導体、

5) 特開平1-249783に開示されている4- { [ ( 3, 5-ビストリメチルシリルフェニル) カルボニル] アミノ } 安息香酸誘導体、あるいは、

6) 特開昭61-22047に開示されている4- { [ ( 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチル) カルボニル] アミノ } 安息香酸または4- { [ ( 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル) アミノ] カルボニル } 安息香酸、

10. レチノイン酸レセプター (RAR) アゴニストが下記の化合物群の中から選ばれる請求項1に記載した治療剤または予防剤。

1) 4- { 2- [ 5- ( 5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル) ピロリル] } 安息香酸

2) 4- { 2- [ 5- ( 8-メチルナフタレン-2-イル) ピロリル] } 安息香酸

3) 4- { 2- [ 5- ( 8-エチルナフタレン-2-イル) ピロリル] } 安息香酸

4) 4- { 2- [ 5- ( 8-イソプロピルナフタレン-2-イル) ピロリル] } 安息香酸

5) 4- { 2- [ 5- ( 8-イソプロベニルナフタレン-2-イル) ピロリル] }

ル} } 安息香酸

6) 4 - { 2 - [ 5 - ( 8 - フェニルナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸

7) 4 - { 2 - [ 5 - ( 4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸

8) 4 - { 2 - [ 5 - ( 4 , 7 - ジクロロベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸

9) 4 - { 2 - [ 5 - ( 5 - クロロ - 7 - エチルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸

10) 4 - { 2 - [ 5 - ( 4 , 7 - ジメチルベンゾチオフェン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸

11) 4 - { 2 - { 5 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチルキノキサリニル ) ] ピロリル } } 安息香酸

12) 4 - { 2 - { 5 - [ 3 - ( 1 - t - ブチル - 5 - イソプロピルピラゾリル ) ] ピロリル } } 安息香酸

13) 4 - { 4 - { 2 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチルキノキサリニル ) ] フリル } } 安息香酸

14) 4 - { 2 - { 5 - [ 2 - ( 8 , 8 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノキサリニル ) ] ピロリル } } 安息香酸

15) 4 - { 2 - { 5 - [ 2 - ( 5 , 5 , 7 , 7 - テトラメチルシクロペンタ [ b ] ピラジニル ) ] ピロリル } } 安息香酸

16) 4 - { 2 - { 5 - [ 7 - ( 1 , 5 , 5 - トリメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズアゼピニル ) ] } 安息香酸

17) 4 - { 2 - [ 5 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチルナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸

18) 9 - ( 4 - メトキシ - 2 , 3 , 6 - トリメチルフェニル ) - 3 , 7 - ジメ



- チル-ノナ-2, 4, 6, 8-テトラエン-1-オン酸
- 19) 4-[ (E)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-  
-テトラメチルナフタレン-2-イル) プロベニル] 安息香酸
- 20) 4-{2-[5-(3-フルオロ-4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-  
イル) ピロリル]} 安息香酸
- 21) 4-{2-[5-(7-エチル-4-メチルベンゾフラン-2-イル) ピ  
ロリル]} 安息香酸
- 22) 4-{2-[5-(7-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンゾフラン  
-2-イル) ピロリル]} 安息香酸
- 23) 6-[2-(4, 4-ジメチルチオクロマン-6-イル) エチニル] ニコ  
チン酸
- 24) 4-{2-{5-[3-(1-エチル-5-イソプロピルピラゾリル)] ピロ  
リル}} 安息香酸
- 25) 4-{2-{5-[3-(1, 5-ジエチルピラゾリル)] ピロリル]}  
安息香酸
- 26) 4-{2-{5-[3-(5-エチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロ  
エチル)ピラゾリル)] ピロリル}} 安息香酸
- 27) 4-{2-{5-[3-(5-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロ  
エチル)ピラゾリル)] ピロリル}} 安息香酸
- 28) 4-{2-{5-[3-(5-エチル-1-メチルピラゾリル)] ピロリ  
ル}} 安息香酸
- 29) 4-{2-[5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3, 5, 5, 8, 8  
-ペンタメチルナフタレン-2-イル) ピロリル]} 安息香酸
- 30) 4-{2-[5-(3-メトキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ  
-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル) ピロリル]} 安息香酸
- 31) 4-{[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチ

- ル-2-キノキサリニル)カルボニル]アミノ}安息香酸
- 32) 4-{[(8,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-キノキサリニル)カルボニル]アミノ}安息香酸
- 33) 4-{[(5,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-キノキサリニル)カルボニル]アミノ}安息香酸
- 34) 4-{[(8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-キノキサリニル)カルボニル]アミノ}安息香酸
- 35) 4-{2-{5-[2-(5,6-ジイソプロピルピラジニル)]ピロリル}}安息香酸
- 36) 4-{2-{5-[2-(5,6-ジエチルピラジニル)]ピロリル}}安息香酸
- 37) 4-{[(5,6-ジイソプロピル-2-ピラジニル)カルボニル]アミノ}安息香酸
- 38) 4-{[(5,6-ジエチルピラジニル)カルボニル]アミノ}安息香酸
- 39) 4-{2-[5-(4-フルオロ-7-トリフルオロメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]}安息香酸
- 40) 4-{2-[5-(7-クロロ-4-トリフルオロメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]}安息香酸
- 41) 4-{2-[5-(8-イソプロピルキノリル)]ピロリル}}安息香酸
- 42) 4-{2-{5-[2-(4-クロロ-8-イソプロピルキノリル)]ピロリル}}安息香酸
- 43) 4-{2-{5-[2-(5,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリニル)]ピロリル}}安息香酸
- 44) 4-{2-{5-[2-(8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリニル)]ピロリル}}安息香酸
- 45) 4-{2-{5-[7-(1,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒ

ドロー1H-ベンズアゼビニル}ピロリル}安息香酸

46) オールトランスレチノイン酸

47) 2, 6, -ジフルオロ-4- { [(2, 6-ジ-tert-ブチル-4-ピリドン)カルボニル]アミノ}安息香酸

48) 2-フルオロ-4- { [(3-ヒドロキシ-4-ブromo-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチル)カルボニル]アミノ}安息香酸

49) 2, 6-ジフルオロ-4- { [(3-ヒドロキシ-4-ブromo-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチル)カルボニル]アミノ}安息香酸

50) 4- { [(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-キノキサリニル)アミノ]カルボニル}安息香酸

51) 4- { [(8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-キノキサリニル)アミノ]カルボニル}安息香酸

52) 4- { [(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチル)カルボニル]アミノ}安息香酸

53) 4- { [(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)アミノ]カルボニル}安息香酸

54) 4- { [(3, 5-ビストリメチルシリルフェニル)カルボニル]アミノ}安息香酸

11. レチノイン酸レセプターアゴニスト・サブタイプ $\alpha$  (RAR $\alpha$ )アゴニストが下記の化合物群の中から選ばれる請求項4に記載した治療剤または予防剤。

1) 4- { 2- [ 5- (5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル)ピロリル] }安息香酸

2) 4- { 2- [ 5- (8-メチルナフタレン-2-イル)ピロリル] }安息香酸

- 3) 4 - { 2 - [ 5 - ( 8 - エチルナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸
- 4) 4 - { 2 - [ 5 - ( 8 - イソプロピルナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸
- 5) 4 - { 2 - [ 5 - ( 8 - イソプロベニルナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸
- 6) 4 - { 2 - [ 5 - ( 8 - フェニルナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸
- 7) 4 - { 2 - [ 5 - ( 4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸
- 8) 4 - { 2 - [ 5 - ( 4 , 7 - ジクロロベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸
- 9) 4 - { 2 - [ 5 - ( 5 - クロロ - 7 - エチルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸
- 10) 4 - { 2 - [ 5 - ( 4 , 7 - ジメチルベンゾチオフェン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸
- 11) 4 - { 2 - [ 5 - ( 3 - フルオロ - 4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸
- 12) 4 - { 2 - [ 5 - ( 7 - エチル - 4 - メチルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸
- 13) 4 - { 2 - [ 5 - ( 7 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルベンゾフラン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸
- 14) 4 - { 2 - { 5 - [ 3 - ( 1 - エチル - 5 - イソプロピルピラゾリル ) ] ピロリル } } 安息香酸
- 15) 4 - { 2 - { 5 - [ 3 - ( 1 , 5 - ジエチルピラゾリル ) ] ピロリル } } 安息香酸

- 16) 4- { 2- { 5- [ 3- ( 5-エチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピラゾリル) ] ピロリル } } 安息香酸
- 17) 4- { 2- { 5- [ 3- ( 5-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピラゾリル) ] ピロリル } } 安息香酸
- 18) 4- { 2- { 5- [ 3- ( 5-エチル-1-メチルピラゾリル) ] ピロリル } } 安息香酸
- 19) 4- { 2- [ 5- ( 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチルナフタレン-2-イル) ピロリル ] } 安息香酸
- 20) 4- { 2- [ 5- ( 3-メトキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル) ピロリル ] } 安息香酸
- 21) 4- { [ ( 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-キノキサリニル) カルボニル ] アミノ } 安息香酸
- 22) 4- { [ ( 8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-キノキサリニル) カルボニル ] アミノ } 安息香酸
- 23) 4- { [ ( 5, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-キノキサリニル) カルボニル ] アミノ } 安息香酸
- 24) 4- { [ ( 8-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-キノキサリニル) カルボニル ] アミノ } 安息香酸
- 25) 4- { 2- { 5- [ 2- ( 5, 6-ジイソプロピルピラジニル) ] ピロリル } } 安息香酸
- 26) 4- { 2- { 5- [ 2- ( 5, 6-ジエチルピラジニル) ] ピロリル } } 安息香酸
- 27) 4- { [ ( 5, 6-ジイソプロピルピラジニル) カルボニル ] アミノ } 安息香酸
- 28) 4- { [ ( 5, 6-ジエチルピラジニル) カルボニル ] アミノ } 安息香酸
- 29) 4- { 2- [ 5- ( 4-フルオロ-7-トリフルオロメチルベンゾフラン

- 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸

30) 4 - { 2 - [ 5 - ( 7 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸

31) 2 - フルオロ - 4 - { [ ( 3 - ヒドロキシ - 4 - ブロモ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 2 - ナフチル) カルボニル] アミノ } 安息香酸

32) 2, 6 - ジフルオロ - 4 - { [ ( 3 - ヒドロキシ - 4 - ブロモ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 2 - ナフチル) カルボニル] アミノ } 安息香酸

33) 4 - { [ ( 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 2 - キノキサリニル) アミノ ] カルボニル } 安息香酸

34) 4 - { [ ( 8, 8 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - キノキサリニル) アミノ ] カルボニル } 安息香酸

35) 4 - { 2 - { 5 - [ 7 - ( 1, 5, 5 - トリメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンズアゼピニル) ピロリル] } 安息香酸

36) 4 - { 2 - { 5 - [ 7 - ( 1, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンズアゼピニル) ピロリル] } 安息香酸

37) 4 - { [ ( 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) アミノ ] カルボニル } 安息香酸

38) 4 - { [ ( 3, 5 - ビストリメチルシリルフェニル) カルボニル] アミノ } 安息香酸

39) 4 - { 4 - { 2 - [ 2 - ( 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルキノキサリニル) ] フリル } } 安息香酸

40) 4 - { 2 - { 5 - [ 2 - ( 8, 8 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリニル) ] ピロリル } } 安息香酸

41) 4 - { 2 - [ 5 - ( 3 - メトキシメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ

-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタレン-2-イル)ピロリル}安息香酸

12. レチノイン酸レセプター・サブタイプ $\alpha$  (RAR $\alpha$ ) アゴニストが下記の化合物群の中から選ばれる請求項4に記載した治療剤または予防剤。

- 1) 4-{2-[5-(4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]}安息香酸
- 2) 4-{2-[5-(5-クロロ-7-エチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]}安息香酸
- 3) 4-{2-[5-(4, 7-ジメチルベンゾチオフェン-2-イル)ピロリル]}安息香酸
- 4) 4-{2-[5-(3-フルオロ-4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]}安息香酸
- 5) 4-{2-[5-(7-エチル-4-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]}安息香酸
- 6) 4-{2-[5-(7-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]}安息香酸
- 7) 4-{2-[5-[3-(1-エチル-5-イソプロピルピラゾリル)]ピロリル]}安息香酸
- 8) 4-{2-[5-[7-(1, 5-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピニル)ピロリル]}安息香酸
- 9) 4-{4-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルキノキサリニル)]フリル]}安息香酸
- 10) 4-{2-[5-[2-(8, 8-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリニル)]ピロリル]}安息香酸
- 11) 4-{[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフチル)アミノ]カルボニル}安息香酸
- 12) 4-{[(3, 5-ビストリメチルシリルフェニル)カルボニル]アミノ}安息香酸

## 香酸

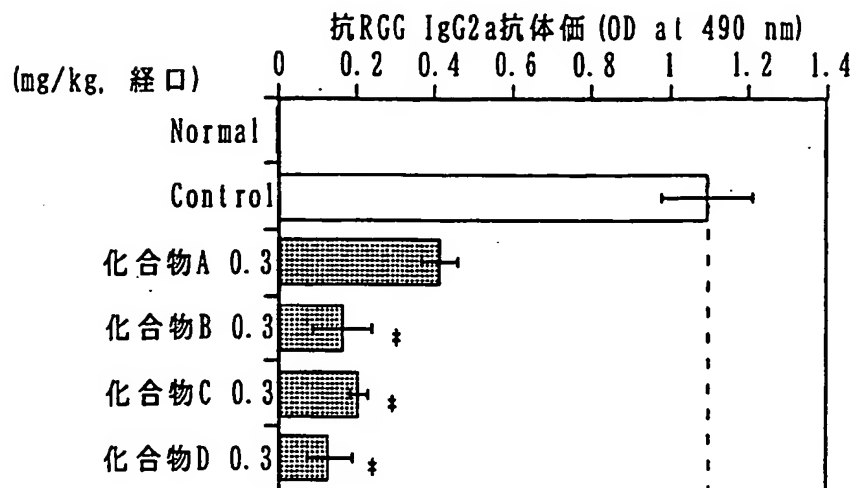
13) 4 - { 2 - [ 5 - ( 3 - メトキシメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5, 5, 8, 8 - テトラメチルナフタレン - 2 - イル ) ピロリル ] } 安息香酸

13. レチノイン酸レセプター (RAR) アゴニストまたはその薬理学的に許容される塩をその抗体産生抑制作用が有効である疾患の治療剤または予防剤の製造のための使用。

14. レチノイン酸レセプター (RAR) アゴニストがレチノイン酸レセプター・サブタイプ  $\alpha$  (RAR  $\alpha$ ) アゴニストである請求項 13 に記載した使用。

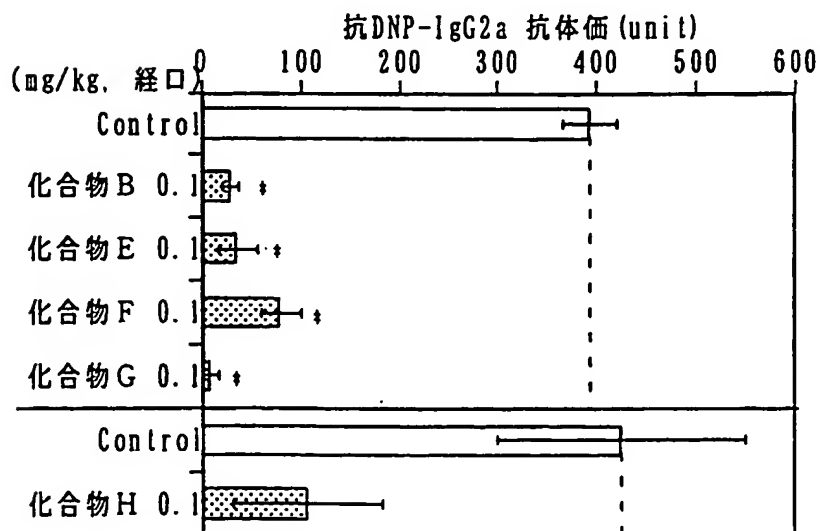


図1 ラット抗ウサギγグロブリン(RGG)抗体産生に対する  
化合物A、B、CおよびDの効果



\*p<0.05, One-way ANOVA検定 (Dunnnett型多重比較)

図2 マウス抗ジニトロフェニル(DNP)抗体産生に対する  
化合物B、E、F、GおよびHの効果



\*p<0.05, One-way ANOVA検定 (Dunnnett型多重比較)

図 3                    マウス抗ジニトロフェニル(DNP)抗体産生に対する  
                         エトレチネートの効果

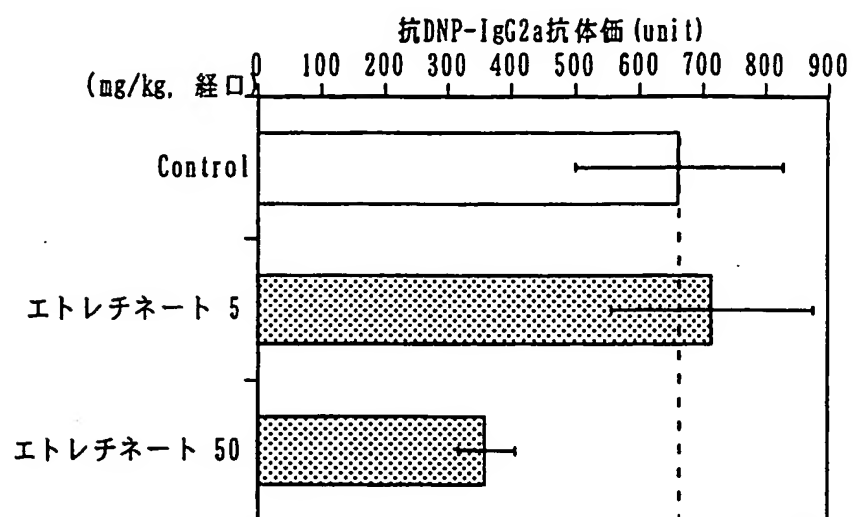
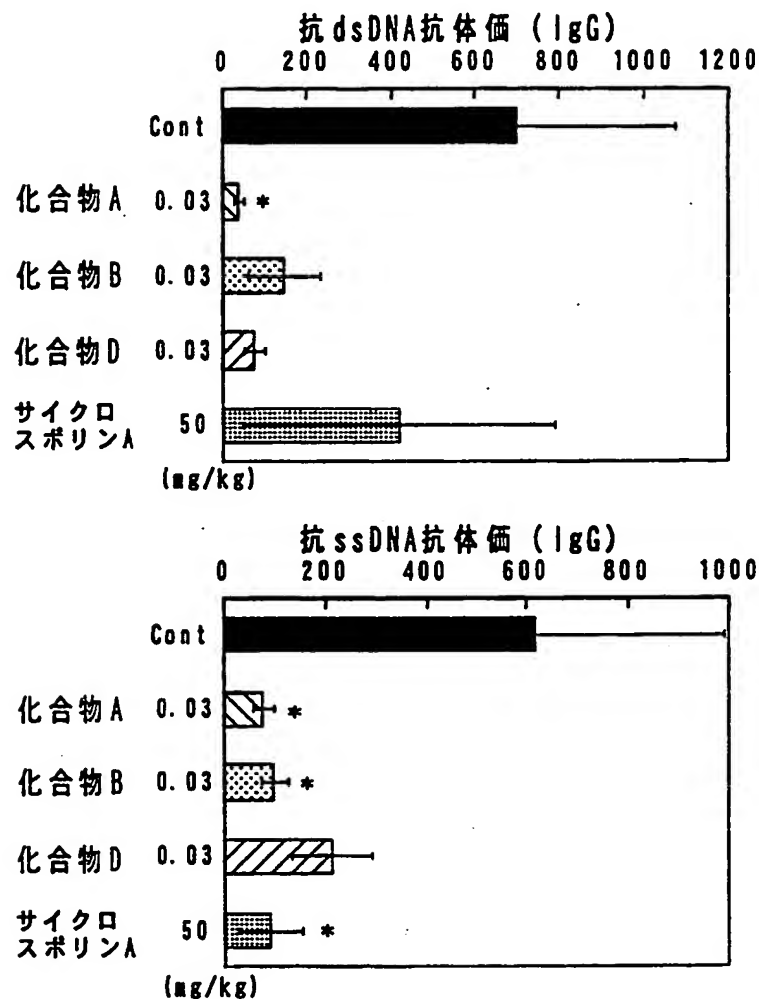


図 4 (NZBxNZW)F1マウスの抗DNA抗体産生に対する  
化合物A, BおよびDの効果



\*  $p < 0.05$ , One-way ANOVA検定 (Dunnett型多重比較)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04266

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>6</sup> A61K45/00, 31/44, 31/505, 31/495, 31/53, 31/535, 31/47, 31/41, 31/475, 31/55, 31/40, 31/34, 31/38, 31/35, 31/395, 31/19, 31/195 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>6</sup> A61K45/00, 31/44, 31/505, 31/495, 31/53, 31/535, 31/47, 31/41, 31/475, 31/55, 31/40, 31/34, 31/38, 31/35, 31/395, 31/19, 31/195 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 97/34869, A1 (Eisai Co., Ltd.), 25 September, 1997 (25. 09. 97) (Family: none)	1-14
Y	JP, 9-71566, A (Eisai Co., Ltd.), 18 March, 1997 (18. 03. 97) & EP, 838453, A	8-12
Y	JP, 1-249783, A (Koichi Shudo), 5 October, 1989 (05. 10. 89) & EP, 337176, A & US, 5081271, A & US, 5155249, A	8-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 December, 1998 (08. 12. 98)		Date of mailing of the international search report 15 December, 1998 (15. 12. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> A61K45/00, 31/44, 31/505, 31/495, 31/53, 31/535,  
31/47, 31/41, 31/475, 31/55, 31/40, 31/34, 31/38, 31/35,  
31/395, 31/19, 31/195

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> A61K45/00, 31/44, 31/505, 31/495, 31/53, 31/535,  
31/47, 31/41, 31/475, 31/55, 31/40, 31/34, 31/38, 31/35,  
31/395, 31/19, 31/195

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 97/34869, A1 (エーザイ株式会社) 25. 9月. 1997 (25. 09. 97) ファミリーなし	1-14
Y	JP, 9-71566, A (エーザイ株式会社) 18. 3月. 1997 (18. 03. 97) &EP, 838453, A	8-12
Y	JP, 1-249783, A (首藤 紘一) 05. 10月.. 1989 (05. 10. 89) &EP, 337176, A&US, 5081271, A&US, 5155249, A	8-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 12. 98

国際調査報告の発送日

15.12.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

滝原 下 浩一

4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3453